

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik mit Friedrich-Baur-Institut
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Modellierung der Gleichgewichtsreflexe
bei Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kathrin Maierbeck
aus München
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Kai Bötzel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Bender Prof. Dr. Günter Höglinger
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. A. Plate Dr. med. S. Kammermeier
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	10. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1. Anatomische und physiologische Grundlagen	1
1.1.1. Funktion der Basalganglien	1
1.1.1.1. Lage der Basalganglien	2
1.1.1.2. Histologie der Basalganglien	4
1.1.1.3. Verschaltung der Basalganglien	4
1.1.1.4. Neurotransmittersysteme der Basalganglien	6
1.1.1.5. Pathophysiologie der Basalganglien	7
1.1.2. Standkontrolle und Gleichgewichtsregulation	8
1.1.2.1. Vestibuläres System	9
1.1.2.2. Propriozeptives System	9
1.1.2.3. Visuelles System	9
1.1.2.4. Regulation der Standkontrolle	10
1.2. Parkinson-Syndrome	10
1.2.1. Terminologie	11
1.2.2. Klassifikation der Parkinson-Syndrome	11
1.2.3. Idiopathisches Parkinson-Syndrom	12
1.2.3.1. Epidemiologie	13
1.2.3.2. Neuropathologie	13
1.2.3.3. Klinik	13
1.2.3.4. Diagnostik	16
1.2.3.5. Klinischer Verlauf und Prognose	17
1.2.3.6. Therapie	17
1.2.4. Progressive supranukleäre Blickparese	19
1.2.4.1. Epidemiologie	20
1.2.4.2. Neuropathologie	20
1.2.4.3. Klinik	21
1.2.4.4. Diagnostik	21
1.2.4.5. Klinischer Verlauf und Prognose	24
1.2.4.6. Therapie	27
1.3. Posturale Defizite bei Patienten mit Parkinson-Syndromen	27
1.3.1. Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom	28
1.3.2. Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese	29
2. Zielsetzung	31

3. Methodik	33
3.1. Studienteilnehmer	33
3.2. Studienaufbau	38
3.2.1. Versuchskomponenten	38
3.2.2. Versuchsablauf	43
3.3. Datenauswertung	46
3.3.1. Messparameter	46
3.3.2. Simulationsmodell der menschlichen Standkontrolle	46
3.3.3. Datenanalyse	49
4. Ergebnisse	53
4.1. Spezifizierung des teilnehmenden Probandenkollektivs	53
4.2. Ergebnisse der Standuntersuchung bei unbewegtem Untergrund	55
4.2.1. Streckenabhängige Ergebnisse	55
4.2.2. Geschwindigkeitsabhängige Ergebnisse	57
4.2.3. Frequenzabhängige Ergebnisse	59
4.3. Ergebnisse der Standuntersuchung bei bewegtem Untergrund	62
4.3.1. Verstärkungsfaktor	62
4.3.2. Zeitliche Verzögerung	66
4.4. Ergebnisse der Standsimulation	70
4.4.1. Modellparameter	71
4.5. Korrelation der Ergebnisse mit klinischen Scores	75
5. Diskussion	77
6. Zusammenfassung	89
Literaturverzeichnis	91
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	100
Anhang	103
A. Patientenaufklärung	105
A.1. Patienteninformation	105
A.2. Einverständniserklärung	107
A.3. Datenschutzerklärung	108
B. Daten der Studienteilnehmer	109
B.1. Referenzgruppe NP	109
B.2. Probandengruppe IPS	109
B.3. Probandengruppe PSP	110
C. MDS-Diagnosekriterien der Progressiven Supranukleären Blickparese	114
C.1. Grundlegende Diagnosekriterien	114

C.2. Klinische Kernsymptome	117
D. Skalen und Scores	125
D.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale	125
D.2. Berg Balance Scale	135
D.3. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale	141
Danksagung	151

1. Einführung

Die Sicherung des aufrechten Standes und somit die Aufrichtung gegen die Schwerkraft, insbesondere auch während komplexer Bewegungsabläufe, bedarf einer ständigen Interaktion der einzelnen Sinnessysteme des zentralen Nervensystems.

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Untersuchung der Standkontrolle bei Patienten mit Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises. Dazu wurde die Standkontrolle in Form einer klinischen Studie an Probanden mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese im Vergleich zu einem gesunden Probandenkollektiv untersucht.

1.1. Anatomische und physiologische Grundlagen

Die Parkinson-Syndrome sind Bewegungsstörungen, die zu den Basalganglienerkrankungen gezählt werden. Die Basalganglien umfassen mehrere Hirnkerne, die an der Programmierung, Planung sowie Initiierung von Bewegungsabläufen beteiligt sind. Es werden im folgenden Abschnitt die Funktion, Lage und die Verschaltung der Basalganglien dargestellt. Desweiteren werden die an der Standkontrolle beteiligten Sinnessystem beschrieben.

1.1.1. Funktion der Basalganglien

Die Basalganglien sind, neben dem Kleinhirn, eine wichtige Schaltstelle des motorischen Systems und damit an vielen Aspekten wie der Bewegungsdurchführung, dem motorischen Lernen und dem motorischen Gedächtnis beteiligt.

Dabei verarbeiten und bewerten die Basalganglien sensorische und motorische Informationen aus verschiedenen Cortexarealen und sind an der Selektion und Prozessierung, ebenso wie an der Initiierung und Terminierung von komplexen Bewegungsabläufen und Handlungsmuster beteiligt. Ferner werden unerwünschte, konkurrierende Bewegungen durch die Basalganglien unterdrückt (Pape et al. 2014). Das Kleinhirn übernimmt vor allem die Regulierung der Geschwindigkeit sowie die Koordination und Präzisierung von Zeitfolgen der Bewegungsabläufe. Die Basalganglien sind ebenfalls an der Bereitstellung des motorischen Gedächtnisses beteiligt, so dass bereits erlernte Bewegungsprogramme abgerufen werden können. Um das Verhalten und die Bewegungen an einen emotionalen Kontext anpassen zu können, besteht ebenfalls eine Verbindung der Basalganglien mit dem limbischen System. Dadurch können Bewegungen motivationsabhängig geplant werden.

1. EINFÜHRUNG

Bei Schädigung der Basalganglien kommt es vor allem zu Störungen der Willkürmotorik und der Körperhaltung (Deetjen et al. 2005).

1.1.1.1. Lage der Basalganglien

Die Basalganglien im engeren, anatomischen Sinn gehören zu den subkortikalen Kernen und sind in beiden Hemisphären angelegt. Die Hirnkerne Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus werden zu den Basalganglien gezählt und liegen umgeben von weißer Fasersubstanz an der Basis des Telencephalons.

Der Nucleus caudatus kann in mehrere Abschnitte unterteilt werden, die sich durch die gesamte Hemisphäre erstrecken (siehe Abbildung 1.1). Der vordere, wulstförmige Anteil wird als Caput nuclei caudati, die schlanker werdenden folgenden Abschnitte als Corpus und Cauda nuclei caudati bezeichnet. Der Nucleus caudatus begrenzt in seinem Verlauf den Seitenventrikel des Liquorsystems.

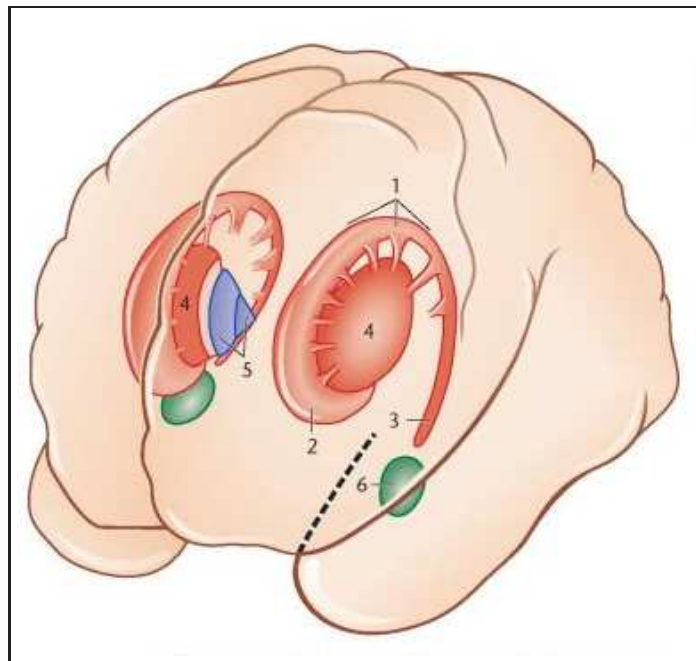


Abbildung 1.1.: Lage der Basalganglien in den Großhirnhemisphären: Corpus striatum: Nucleus caudatus (1) mit Caput (2) und Cauda (3) nuclei caudati und Putamen (4), Globus pallidus (5) mit lateralem und medialem Segment. Zusätzlich abgebildet Corpus amygdaloideum (6). (Trepel 2008)

Das Putamen hat die Form einer ovalen Scheibe und liegt lateral des Nucleus caudatus und des Thalamus. Lateral zum Putamen liegen die Capsula externa, das Claustrum, die Capsula extrema sowie die Insula (siehe Abbildung 1.2). Medial zum Putamen liegt der Globus pallidus und caudal dazu das Corpus amygdaloideum. Das Putamen und der Nucleus caudatus werden durch die Capsula interna sekundär und nur unvollständig voneinander getrennt, so dass eine streifenförmige

Verbindungsbrücke grauer Substanz bleibt. Die beiden Kerne werden daher auch zum sogenannten Corpus striatum (Striatum) zusammengefasst.

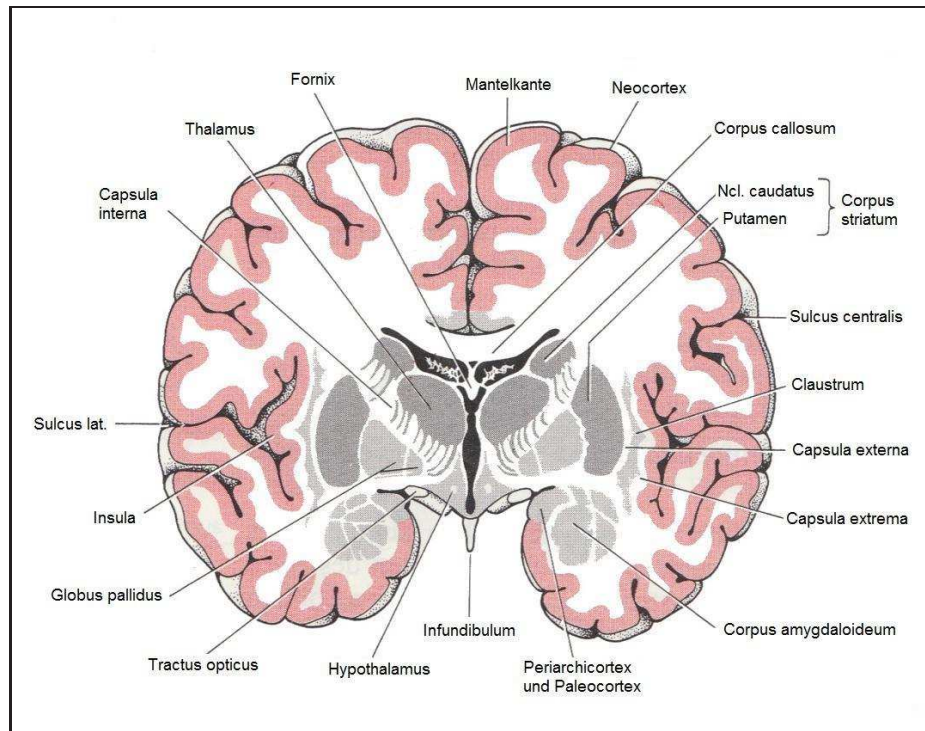


Abbildung 1.2.: Frontalschnitt durch das Endhirn mit subkortikalen Kernen und Zwischenhirn (nach Kahle 1986). (Schiebler et al. 1999)

Der Globus pallidus besteht aus einem medialen (Globus pallidus internus/ Pars interna) und einem lateralen (Globus pallidus externus/ Pars externa) Segment, die durch eine Marklamelle, der Lamina medullaris medialis, getrennt werden. Der Globus pallidus liegt zwischen der Capsula interna und dem Putamen.

Betrachtet man die Basalganglien rein nach einem anatomischen Gesichtspunkt, so werden nur die oben genannten Kernstrukturen zusammengefasst. Werden die Basalganglien jedoch als Gruppe zusammengehöriger Kerne betrachtet, die dem motorischen System zuzuordnen sind, so werden weitere Kerngebiete wie der Nucleus subthalamicus und die Substantia nigra funktionell hinzugezählt. Der Nucleus subthalamicus liegt medial an der Capsula interna und dorsolateral über der Substantia nigra und dem Nucleus ruber. Die Substantia nigra liegt zwischen der Crura cerebri und dem Tegmentum mesencephali im Mittelhirn und lässt sich in zwei Abschnitte unterteilen. Die dorsal gelegene, zellreiche Pars compacta ist dem Tegmentum zugewandt und enthält melaninhaltige Zellen. Die faserreiche Pars reticularis liegt ventral und ist den Crura cerebri zugewandt.

1.1.1.2. Histologie der Basalganglien

Im Striatum lassen sich insgesamt mindestens sechs Neuronenpopulationen unterscheiden (Schwarz und Storch 2007). Die häufigsten Zelltypen sind Projektions- und Interneurone. Der größte Anteil, etwa 80-90%, der Neurone im Striatum sind mittelgroße Projektionsneurone mit langen, stark verzweigten und bedornten („spiny“) Dendriten (Ceballos-Baumann 2005). Die Axone der Projektionsneurone bilden innerhalb des Striatums viele Kollaterale und ziehen direkt zum Globus pallidus und zur Substantia nigra. Diese Neurone verwenden vor allem γ -Aminobuttersäure (GABA) als Neurotransmitter. Die unterschiedlich großen Interneurone des Striatums besitzen glatte, meist unbedornte Fortsätze und enthalten Acetylcholin oder Somatostatin. Das Striatum kann sowohl strukturell als auch histochemisch in zwei Zellgruppierungen unterteilt werden: Es werden dabei striosomale Neurone, die sogenannten Striosomen (etwa 20% des Striatums) von Matrix-Neuronen (etwa 80% des Striatums) unterschieden (Schwarz und Storch 2007).

Dabei können die Kompartimente des Striatums besonders anhand der verschiedenen Neurotransmitterkonzentrationen, der vorliegenden Dichte von Transmitterezeptoren (Dopamin-D1/D2-Rezeptoren) oder der Aktivität bestimmter Enzyme, wie der Acetylcholinesterase, unterschieden werden (Graybiel 1990). Da Striosomen und Matrix-Neurone Afferenzen aus unterschiedlichen Regionen erhalten und Projektionen in spezifische Gehirnareale bilden, entsteht so im Striatum ein dreidimensionales Muster mit großer funktioneller Bedeutung (Schiebler et al. 1999).

Die Zellpopulationen des Globus pallidus, des Nucleus subthalamicus und der Pars reticularis der Substantia nigra ähneln einander. Der Globus pallidus hat vor allem große Neurone mit langen Fortsätzen. Die Projektionsneurone des Nucleus subthalamicus haben lange Dendriten und darauf dünne Spines.

Die Pars reticularis der Substantia nigra ist sehr faserreich und ähnlich aufgebaut wie der Globus pallidus (Trepel 2008). Ihre Zellen erscheinen durch den Einschluss von Fett, Eisen und Lipofuszin rötlich. Die dopaminergen Neurone der Substantia nigra, Pars compacta, haben große Zellkörper mit Melanin granula (siehe Abbildung 1.3) und lange Dendriten und Axone.

1.1.1.3. Verschaltung der Basalganglien

Das Basalgangliensystem ist so aufgebaut, dass es zur Signalverarbeitung ein festgelegtes Eingangs- und Ausgangssystem besitzt. Das Striatum ist dabei die einzige Eingangsstruktur für die Afferenzen aus dem cerebralen Cortex, der Pars compacta der Substantia nigra und den intralaminären Thalamuskernen. Die eingehenden Afferenzen aus bestimmten Cortexarealen enden dabei in eigene, feststehende Kompartimente, so dass sich das Striatum topographisch unterteilen lässt. Es entstehen so ein sensomotorisches, ein assoziatives und ein limbisches Striatumgebiet. Das Ausgangssystem der Basalganglien besteht aus der Substantia nigra, Pars reticularis und dem Globus pallidus, Pars interna. Die beiden Kerne projizieren dabei in die ventroanterioren und ventrolateralen Thalamuskern und werden daher auch als



Abbildung 1.3.: Melaninhaltige Perikarya (→) von Neuronen in der Substantia nigra, Pars compacta (Mensch). Färbung nach Nissl; 130fache Vergrößerung. (Welsch 2006)

Ausgangskerne bezeichnet (Deetjen et al. 2005). Zusätzlich dazu projiziert der Globus pallidus, Pars interna noch in den Nucleus centromedianus des Thalamus und die Substantia nigra, Pars reticularis in den Colliculus superior.

Die Basalganglien erhalten Afferenzen aus dem cerebralen Cortex, welche über den Thalamus zurück zum Cortex projiziert werden. Man spricht daher auch von einer großen oder corticothalamocorticalen Projektionsschleife (Cortex, Basalganglien, Thalamus, Cortex). Die Projektionen vom Thalamus enden im präfrontalen und im prämotorischen Cortex. Die große Projektionsschleife kann in vier Funktionsschleifen unterteilt werden (Deetjen et al. 2005):

- Skelettmotorische Schleife:
Projektion zum prämotorischen und supplementär-motorischen Cortex
- Okulomotorische Schleife:
Projektion zu den frontalen und supplementär-motorischen Augenfeldern
- Limbische Schleife:
Projektion zum Gyrus cingularis anterior und medialen orbito-frontalen Cortex
- Präfrontale Schleife:
Projektion zum dorsolateralen präfrontalen und lateralen orbito-frontalen Cortex.

1. EINFÜHRUNG

Es bestehen auch Signalverbindungen zwischen den einzelnen Kernen der Basalganglien. Das Striatum steht über zwei unterschiedliche Wege mit den Ausgangskernen in Verbindung. Zum Einen besteht eine monosynaptische Verbindung zwischen dem Striatum und dem Globus pallidus, Pars interna und der Substantia nigra, Pars reticularis. Diese Verbindung wird auch als direkter Projektionsweg bezeichnet (siehe Abbildung 1.4). Zum Anderen besteht ein indirekter Projektionsweg des Striatum zu den Ausgangskernen. Dabei projiziert das Striatum auf den Globus pallidus, Pars externa und diese zum Nucleus subthalamicus. Der Nucleus subthalamicus wiederum hat eine direkte Verbindung zu den Ausgangskernen: dem Globus pallidus, Pars interna und der Substantia nigra, Pars reticularis. Zusätzlich zu diesen Projektionswegen besteht noch eine Verbindung zwischen dem Striatum und der Substantia nigra, Pars compacta. Das Striatum projiziert zur Substantia nigra, Pars compacta, welche zurück zum Striatum projiziert, so dass eine interne Signalschleife entsteht.

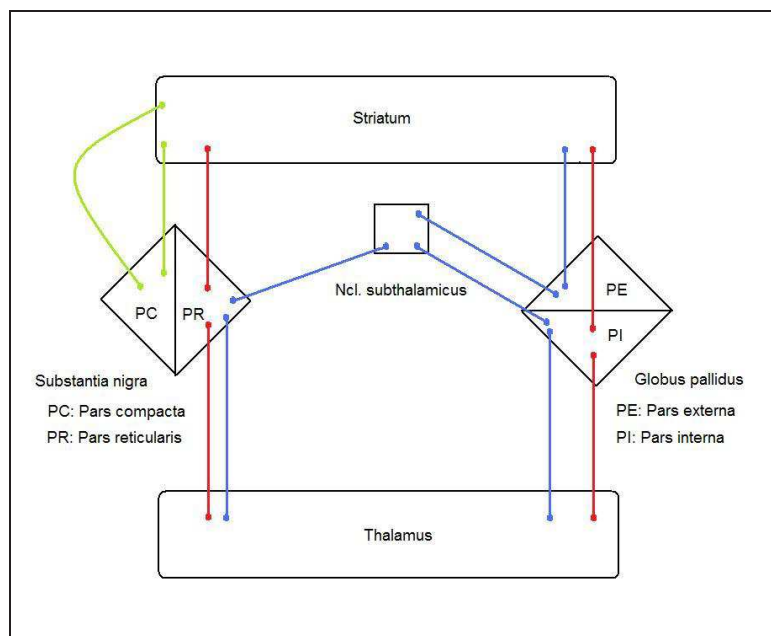


Abbildung 1.4.: Schematische Darstellung der Verbindungen zwischen den einzelnen Kernen der Basalganglien. Dabei wurde der direkte Projektionsweg (rot), der indirekte Projektionsweg (blau) und die interne Projektionsschleife (grün) dargestellt.

1.1.1.4. Neurotransmittersysteme der Basalganglien

Das neuronale Transmittersystem der Basalganglien ist dadurch gekennzeichnet, dass bei der Signaltransmission sowohl klassischen Neurotransmitter, wie biogene Amine oder Aminosäuren, als auch Neuropeptide eine große Bedeutung haben (Schwarz und Storch 2007). In den präsynaptischen Terminalen der Neuronen werden daher Vesikel mit verschiedenen Neurotransmittern gespeichert. Dabei handelt

es sich meist um die Kombination aus einen klassischen, primären Neurotransmitter und einem Neuropeptid, welches als Kotransmitter fungiert. Die einzelnen Verschaltungssysteme der Basalganglien besitzen spezifische, für ihre Funktion ausschlaggebende Neurotransmitterkombinationen. Die primären Neurotransmitter sind die Aminosäuren Glutamat, GABA und Dopamin. Das Glutamat fungiert als exzitatorischer Transmitter zwischen dem cerebralen Cortex und dem Striatum sowie bei den Projektionen vom Nucleus subthalamicus auf die Ausgangskerne.

Die Projektionsneurone des Striatums (siehe Kapitel 1.1.1.2), des Globus pallidus sowie der Ausgangskerne benutzen GABA als inhibitorischen Transmitter. GABA ist folglich vorherrschend bei der Verschaltung zwischen den einzelnen Kernen der Basalganglien. Die Signalvermittlung von der Substantia nigra, Pars compacta zum Striatum verwendet Dopamin. Durch das Dopamin können die Projektionsneurone des Striatums sowohl aktiviert als auch inhibiert werden. Die striatalen Projektionsneurone mit monosynaptischer Verbindung zu den Ausgangskernen (direkter Projektionsweg) werden durch das Dopamin erregt und die Projektionsneurone des Striatums zum Globus pallidus, Pars externa (indirekter Projektionsweg) werden gehemmt. Das ermöglicht den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra, Pars compacta eine Kontrolle der corticostriatalen Signalübertragung.

Durch die Kombination eines primären Neurotransmitter mit einem Kotransmitter können die Verschaltungssysteme zwischen den Basalganglien funktionell unterteilt werden. So wird bei dem direkten Projektionsweg der Neurotransmitter GABA zusammen mit dem Kotransmitter Substanz P verwendet, bei dem indirekten Projektionsweg GABA und Glutamat als Primärtransmitter und Enkephalin als Kotransmitter.

1.1.1.5. Pathophysiologie der Basalganglien

Durch die Erkrankung der Basalganglien werden motorische, kognitive und emotionale Funktionen gestört (Deetjen et al. 2005). Die so entstehenden Bewegungsstörungen geben durch ihr klinisches Bild Hinweise auf die Physiologie und Pathophysiologie der Basalganglien. Die Bewegungsstörungen werden dabei in drei Gruppen unterteilt (siehe Tabelle 1.1): hyperkinetische, hypokinetische Bewegungsstörungen und Dystonien.

Bewegungsstörung	Beispiel
hyperkinetisch	Ballismus/ Chorea Huntigton
hypokinetisch	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
Dystonie	Torticollis

Tabelle 1.1.: Bewegungsstörungen

Hyperkinetische Bewegungsstörungen

Die hyperkinetischen Bewegungsstörungen entstehen durch eine direkte oder indirekte Funktionsbeeinträchtigung des Nucleus subthalamicus (Deetjen et al. 2005). Zu den hyperkinetischen Bewegungsstörungen werden Erkrankungen wie der Ballismus oder die Chorea Huntington gezählt. Durch die Zerstörung (Ballismus) oder die funktionelle Hemmung (Chorea) des Nucleus subthalamicus kommt es zur Disinhibition des Thalamus, so dass es zum unkoordinierten Einschießen von unkontrollierbaren und relativ schnellen Bewegungen kommt.

Hypokinetische Bewegungsstörungen

Die hypokinetischen Bewegungsstörungen entstehen im Wesentlichen durch eine Überaktivierung der Ausgangskerne der Basalganglien.

Durch die Degeneration dopaminhaltiger Neuronen in der Substantia nigra, Pars compacta kommt es zu einer verminderten Inhibition der GABA/Enkephalin-haltigen Zellen und einer verminderten Aktivierung der GABA/Substanz P-haltigen Zellen des Striatums. Über den direkten Projektionsweg kommt es aufgrund der fehlenden/verminderten Aktivierung der striatalen Substanz P-Neurone zu einer verminderten Hemmung der Ausgangskerne Globus pallidus, Pars interna und Substantia nigra, Pars reticularis und somit zu einer erhöhten Aktivität. Es kommt im indirekten Projektionsweg der Basalganglien durch die fehlende/verminderte Inhibition der striatalen GABA/Enkephalin-haltigen Neurone zu einer sehr starken Hemmung der Neurone des Globus pallidus, Pars externa. Durch diese verstärkte Hemmung des Globus pallidus, Pars externa werden die Neurone des Nucleus subthalamicus nur vermindert gehemmt. Dies wiederum führt zu einer verstärkten Aktivierung der Ausgangskerne. Aufgrund der Überaktivität der Ausgangskerne kommt es zu einer verstärkten Hemmung der thalamischen Zielzellen, was zur reduzierten Aktivierung der kortikalen Zellen führt. Das charakteristischste Krankheitsbild dieser Gruppe stellt das Idiopathische Parkinson-Syndrom dar (Deetjen et al. 2005).

Dystonien

Dystonien sind unwillkürliche und abnorme Körperhaltungen die dauernd (tonisch) oder wiederkehrend (phasisch) auftreten können. Diese können fokal, segmental oder generalisiert auftreten. Dystonien entstehen durch Fehlsteuerung der Basalganglien und symptomatische Dystonieformen können mit einem Zelluntergang einhergehen (Gehlen und Delank 2010).

1.1.2. Standkontrolle und Gleichgewichtsregulation

Zur Koordination der aufrechten Körperhaltung und der Bewegung im Raum sind die Informationen mehrerer Sinnessysteme über die Lage und das Verhalten des Körpers im Raum notwendig. Um einen aufrechten Stand sowie eine adäquate Standkontrolle zu erreichen, stehen die Gleichgewichtsorgane des Körpers sowie das proprio-

zeptive und das visuelle System zur Verfügung. Im Folgenden werden die beteiligten Sinnessysteme vorgestellt, sowie auf deren Zusammenwirken eingegangen.

1.1.2.1. Vestibuläres System

Der Vestibularisapparat ist paarig angelegt und liegt als Teil des Innenohrs in knöchernen Hohlräumen des Felsenbeins. Das Gleichgewichtssystem besteht dabei aus insgesamt fünf Organen, zwei Maculaorganen und drei Bogengangsorganen. Die Funktion des Gleichgewichtsorgans folgt einem mechanosensorischem Prinzip. Die Maculaorgane Sacculus und Utriculus detektieren dabei die lineare Beschleunigungen im Falle einer Translation oder auch Effekte der Schwerkraft bei Kippung des Körpers. Die Bogengangsorgane dagegen reagieren auf Drehbeschleunigungen in allen Ebenen des Raumes.

Die Bogengänge bilden jeweils einen ringförmig geschlossenen Schlauch, der sich zur sogenannten Ampulle hin verbreitert. Das Sinnesepithel, die Crista ampullaris, trägt einerseits Stützzellen sowie sensorische Haarzellen und liegt leistenförmig im Lumen des Bogengangs. Die Maculaorgane bestehen ebenfalls aus sensorischen Haarzellen und liegen in den blasenförmigen Aufweitungen der Bogengangsmündungen. Diese Mündungen werden als Sacculus und Utriculus bezeichnet. Dabei ist jeweils einer der Bogengänge explizit für die Registrierung der Drehbeschleunigung um eine der Raumachsen empfindlich. Die Maculaorgane dagegen haben im Falle der Kippung des Körpers oder der Kopfneigung eine statische Funktion und eine dynamische Funktion bei der Registrierung von linearer Beschleunigung bei Körpertranslation (Deetjen et al. 2005).

1.1.2.2. Propriozeptives System

Die Tiefensensibilität des Körpers besteht aus mehreren Sinneseindrücken wie dem Lage- und Stellungssinn sowie aus dem Bewegungs- und Kraftsinn. Durch diese Sinnesinformationen können die Lage des Körpers, die Bewegungen und die Kraftentwicklung der Muskulatur registriert werden. Durch die Dehnungsrezeptoren der Muskulatur, wie den Muskelspindeln oder den Golgi-Sehnenorganen, können Informationen über die Funktion und Stellung des Bewegungsapparates an das ZNS vermittelt werden. Ferner kann durch die Propriozeption neben der Stellung der einzelnen Körpersegmente zueinander das Drehmoment an den Gelenken registriert werden (Pape et al. 2014).

Die Tiefensensibilität stellt neben der Information über die Stellung der Gelenke des Bewegungsapparates eine der Grundvoraussetzungen für die Standkontrolle und somit für den aufrechten Stand dar.

1.1.2.3. Visuelles System

Weitere wichtige Informationen, welche essenziell für einen sicheren aufrechten Stand sind wie beispielsweise Raumegebenheiten oder Bewegungsgeschwindigkeiten, werden durch das visuelle Sinnessystem vermittelt.

Dabei können durch die Kombination von visuellen Bewegungsreizen mit weiteren Sinneseindrücken posturale Regulationsmechanismen induziert werden. Das visuelle System stellt dabei ein relatives Sinnessystem dar, da sowohl die Bewegungen der Umwelt, als auch die Eigenbewegungen als Bildverschiebungen der Netzhaut wahrgenommen werden. Die Umwelt wird oftmals als stationäres Referenzsystem für die Eigenbewegung des Körpers verwendet. Durch die alleinige visuelle Information kann der Ursprung des Reizes nicht detektiert werden, es bedarf somit einer Verknüpfung mit anderen, gravizeptiven Sinnessystemen zur Einordnung des Reizes.

1.1.2.4. Regulation der Standkontrolle

Die Sicherung des aufrechten Standes und somit die Aufrichtung gegen die Schwerkraft, insbesondere auch während komplexer Bewegungsabläufe, bedarf einer ständigen Interaktion der einzelnen Sinnessysteme. Dabei müssen die Informationen der einzelnen Sinnessysteme situationsabhängig neu bewertet werden und tragen somit mit unterschiedlicher Gewichtung zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts bei (Day und Guerraz 2007) (Oie et al. 2002).

Um dauerhaft einen stabilen aufrechten Stand zu generieren, muss der Körperschwerpunkt über der Standfläche gehalten werden. Dabei sind alle Stufen des zentralen Nervensystems vom motorischen Cortex über den Hirnstamm bis hin zum Rückenmark beteiligt. Zentrale-antizipatorische Komponenten der posturalen Stabilisierung laufen auf kortikaler Ebene ab um die aufrechte Körperhaltung im Vorgriff auf eine kommende Willkürbewegung zu sichern (Speckmann et al. 2013). Spinale und supraspinale Mechanismen mit einer kurzen Latenzzeit, die peripher-sensorische Komponente, stabilisieren den aufrechten Stand, wenn dieser durch eine unerwartete externe Störung gefährdet wird. Das Gleichgewicht und der aufrechte Stand werden also sowohl durch Feedforward- oder open-loop Mechanismen (Collins und De Luca 1993), als auch durch aktive Feedback-Kontrollmechanismen (Peterka 2002) sichergestellt.

1.2. Parkinson-Syndrome

Im Jahre 1817 veröffentlichte der englische Arzt und Paläontologe James Parkinson seine Arbeit „An Essay on the Shaking Palsy“. Er beschrieb darin seine Beobachtungen von insgesamt sechs Fällen, bei denen die Patienten jeweils dieselben Symptome aufwiesen (Parkinson 1817). Dabei handelte es sich um einen Ruhetremor, sowie eine veränderte Körperhaltung und ein sehr langsames Gangbild. Parkinson nannte diese Erkrankung „Paralysis agitans“, also Schüttellähmung. Zudem vermutete er im zweiten Teil seines Essays das obere Halsmark, die Medulla spinalis, als möglichen Entstehungsort der Erkrankung.

Am Ende des 19. Jahrhunderts befasste sich der französische Arzt und Neurologe Jean-Martin Charcot mit demselben Krankheitsbild und schlug vor, es nach James Parkinson zu benennen (Maladie de Parkinson) (Lees et al. 2009). Zudem kam er zu

dem Schluss, dass mit dieser Erkrankung mehrere Symptome einhergehen. Charcot beschrieb, dass neben dem Tremor auch ein Muskelrigor und eine Haltungsinstabilität bei erkrankten Patienten auftritt (Ceballos-Baumann 2005).

Bis heute werden die von James Parkinson und Jean-Martin Charcot beschriebenen Symptome zur Diagnosestellung des Parkinson-Syndroms (Parkinsonismus) verwendet. Die „United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank“ hat folgende klinische Diagnosekriterien aufgestellt (Schwarz und Storch 2007):

Obligat muss eine Bradykinese bei den Patienten vorliegen. Zusätzlich muss der Patient mindestens ein weiteres Merkmal, wie einen Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz, einen Muskelrigor und/oder gestörte posturale Stellreflexe aufweisen. Dabei darf die Störung der Stellreflexe nicht durch das visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriorezeptive System verursacht werden.

1.2.1. Terminologie

Etwa 200 Jahre nach der Veröffentlichung von James Parkinson ist eingehend bekannt, dass es sich bei dem von ihm beschriebenen Krankheitsbild nicht um eine eigene Krankheitsentität, sondern viel mehr um ein Syndrom, also einen Symptomenkomplex, handelt (Schwarz und Storch 2007). Das Parkinson-Syndrom, auch akinetisch-rigides Syndrom genannt, beschreibt somit das Vorliegen der motorischen Kardinalsymptome.

Im deutschen Sprachgebrauch werden Begriffe wie Morbus Parkinson, primäres Parkinson-Syndrom und Parkinson-Krankheit weitestgehend synonym gebraucht und stehen für das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS). Eine Parkinson-Symptomatik kann auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten, die dann „nicht-idiopathische“ Parkinson-Syndrome genannt werden.

1.2.2. Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Die Parkinson-Syndrome können nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert werden, wobei die Einteilung nach deren Ätiologie am gängigsten ist (Thümler 1999). Es können daher neurodegenerative und sekundäre, symptomatische Parkinson-Syndrome und Erkrankungen mit einer Parkinson-Symptomatik unterschieden werden (siehe Tabelle 1.2). Die neurodegenerativen Parkinson-Syndrome werden anhand ihrer neuropathologischen Merkmale weiter unterteilt (Schwarz und Storch 2007).

Es werden dabei Erkrankungen mit einer vermehrten intrazellulären Anreicherung von α -Synuklein (sog. Synukleinopathien) von den sogenannten Tauopathien unterschieden. Als Tauopathie bezeichnet man Erkrankungen mit einer vermehrten intrazellulären Anreicherung und/oder Hyperphosphorylierung des Mikrotubuli-assoziierten Proteins Tau. Zu den Synukleinopathien gehören Erkrankungen wie das Idiopathische Parkinson-Syndrom, die Multisystematrophie (MSA) oder die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB). Ebenso gehören die familiären Parkinson-Syndrome in diese Gruppe. Neurodegenerative Erkrankungen wie die kortikobasale Degeneration (CBD) oder die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sind Tauopathien.

1. EINFÜHRUNG

Im Gegensatz dazu haben die sekundären, symptomatischen Parkinson-Syndrome eine primär nicht-neurologische Ursache. Die Bewegungsstörung kommt meist durch toxische, metabolische oder infektiöse Prozesse zustande. Parkinson-Symptome können gelegentlich auch bei Erkrankungen wie beispielsweise der Kupferspeichererkrankung M. Wilson oder der Westphal-Variante der Chorea Huntington auftreten.

neurodegenerative Erkrankungen
<i>Synukleinopathien</i> <ul style="list-style-type: none">• Idiopathisches Parkinson-Syndrom• Multisystematrophie• Lewy-Körperchen-Demenz• Familiäre Parkinson-Syndrome <i>Tauopathien</i> <ul style="list-style-type: none">• progressive supranukleäre Blickparese• Corticobasale Demenz
sekundäre Parkinson-Syndrome
<ul style="list-style-type: none">• infektiös/ postinfektiös (z.B. Toxoplasmose, postenzephalitisch, HIV)• medikamentös-induziert (z.B. Lithium, Neuroleptika)• posttraumatisch (z.B. bei Boxern, chron. Subduralhämatom)• metabolisch (z.B. Fahr-Syndrom, Hypoparathyreoidismus)• toxisch (z.B. Mangan, Cyanid, CO-Intoxikation)
weitere Erkrankungen mit Parkinson-Symptomatik
<ul style="list-style-type: none">• M. Wilson• M. Huntington• Spinozerebelläre Ataxie

Tabelle 1.2.: Klassifikation der Parkinson-Syndrome

1.2.3. Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das Idiopathische Parkinson-Syndrom ist neben dem essentiellen Tremor die häufigste Bewegungsstörung und zudem die häufigste Erkrankung des Parkinson-Formenkreis (Schwarz und Storch 2007). Im Weiteren wird genauer auf das Idiopathische Parkinson-Syndrom eingegangen.

1.2.3.1. Epidemiologie

Die Prävalenz des Idiopathischen Parkinson-Syndroms variiert stark, da sich die Studien zur Ermittlung dieser Erkrankung sehr in Methodik, Diagnosekriterien und untersuchten Population unterscheiden (Schwarz und Storch 2007).

Man geht daher in Europa von einer mittleren Prävalenz von 0,1-0,3% (108 bis 257/100000) aus. Zudem geht man von einer Altersprävalenz der über 60-Jährigen von etwa 1,3-1,5% (1280 bis 1500/100000) aus. Die altersabhängige Prävalenz lässt sich nur schwer abschätzen, jedoch steigt diese in den meisten Studien mit dem Alter an. Die europaweite Inzidenz des Idiopathischen Parkinson-Syndroms liegt ungefähr bei 11 bis 19/100000 Einwohner pro Jahr. Wird die Inzidenz in der Gruppe der über 60-Jährigen ermittelt, so liegt diese weit höher bei 346/100000 Einwohner pro Jahr (von Campenhausen et al. 2005).

1.2.3.2. Neuropathologie

Das Idiopathische Parkinson-Syndrom ist, wie andere neurodegenerative Erkrankungen, durch das Auftreten von intrazytoplasmatischen, neuronalen Einschlüssen gekennzeichnet. Diese rundlichen, eosinophilen Einschlusskörper wurden nach ihrem Entdecker Frederic Lewy benannt und bestehen vor allem aus Ubiquitin und α -Synuclein. Ubiquitin wird von Neuronen zur Markierung fehlerhafter und zum Abbau vorgesehener Proteine eingesetzt. α -Synuclein dient zur Membranstabilisierung synaptischer Vesikel.

Das klinische Bild der neurodegenerativen Erkrankungen wird vor allem durch die Lokalisation der Einschlusskörper und dem damit verbundenen Neuronenverlust bestimmt. Beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom kommt es charakteristisch zur neuronalen Degeneration mit Auftreten von Lewy-Körperchen in der Substantia nigra, Pars compacta. Diese kann dabei zusätzlich in weiteren Hirnstammarealen, wie im Locus caeruleus, im ventralen Tegmentum des Mittelhirns, im Nucleus raphe dorsalis und im dorsalen Vaguskern auftreten. Andere Hirnareale wie die Amygdala, der Thalamus, der Hypothalamus, der Nucleus basalis Meynert oder die Hirnrinde können ebenfalls unterschiedlich stark betroffen sein (Ceballos-Baumann 2005).

Durch den degenerativen Verlust der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra, Pars compacta kommt es zu einer verminderten Dopaminproduktion und somit Ausschüttung in das nigrostriatale System. Durch den daraus entstehenden Dopaminmangel im Striatum kommt es zu Veränderungen der motorischen Basalganglienschleifen und zu den klassischen motorischen Symptomen Rigor, Tremor und Akinese (siehe Kapitel 1.1.1.5). Erste motorische Krankheitszeichen des Idiopathischen Parkinson-Syndroms treten ab einem Neuronenverlust von etwa 50% und einem daraus resultierendem Dopaminmangel von etwa 70% auf (Schwarz und Storch 2007).

1.2.3.3. Klinik

Die Klinik des Idiopathischen Parkinson-Syndroms ist zum Einen durch die sogenannten motorischen Kardinalsymptome, wie Bewegungsverlangsamung (Bradykinese),

Muskeltonuserhöhung (Rigor), Ruhetremor und Störung der posturalen Stellreflexe, gekennzeichnet. Ferner können Patienten mit Idiopatishem Parkinson-Syndrom im Verlauf der Erkrankung zusätzlich weitere, nicht-motorische Symptome entwickeln. Es können sowohl neuropsychologische Veränderungen als auch autonome Dysfunktionen auftreten (Ceballos-Baumann 2005).

Zur Diagnosestellung eines Idiopatishen Parkinson-Syndroms muss die Bradykinese obligat, die weiteren motorischen Symptome zusätzlich in unterschiedlicher Gewichtung bei dem Patienten vorliegen. Dabei treten die motorischen Symptome zu Beginn der Erkrankung meist einseitig auf und bleiben auch im Verlauf asymmetrisch. Die klinische Symptomatik des Idiopatishen Parkinson-Syndroms beginnt in der Regel eher schleichend und unspezifisch, so dass die Diagnosestellung in der Frühphase der Erkrankung erschwert sein kann (Schwarz und Storch 2007).

Auf die Bradykinese lassen sich sehr viele Symptome des Idiopatishen Parkinson-Syndroms zurückführen, so dass diese stark zur Gesamtbehinderung des Patienten beiträgt. Dabei kann die Behinderung durch die Bewegungsverlangsamung der Willkürmotorik so stark ausgeprägt sein, dass es zu einer vollständigen Pflegebedürftigkeit des Patienten kommt. Die Störungen der Beweglichkeit im Sinne der Bradykinese können nicht nur an der Extremitätenmotorik ausgeprägt sein, sondern auch die Motorik der Gesichts- und Schlundmuskulatur ebenso wie die axiale Beweglichkeit betreffen.

Dabei kann es schon zu Erkrankungsbeginn des Idiopatishen Parkinson-Syndroms zu einem Abfall der Bewegungsgeschwindigkeit oder -amplitude bei sich rasch wiederholenden alternierender Extremitätenbewegungen, wie Pronations-Supinations-Bewegungen des Unterarms, der stärker betroffenen Körperhälfte kommen. Ein weiterer Aspekt der Bradykinese ist der frühzeitige Verlust an Spontanmotorik, wie der Gestik oder der verminderte Armschwung beim Gehen. Die Bewältigung von alltäglichen Tätigkeiten, wie zum Beispiel das Zuknöpfen von Hemden oder das Schreiben (Mikrographie), können durch die verminderte Fingergeschicklichkeit für den Patienten mit Idiopatishem Parkinson-Syndrom sehr erschwert bis unmöglich werden.

Durch die Verlangsamung der Schlundmotorik kann es, durch die Schluckstörungen, zur typischen Hypersalivation kommen. Des weiteren kann es bei den Patienten zu Sprechstörungen, wie einer Flüsterstimme oder einem monotonen, unmodulierten Sprechen kommen. Auch ganzheitliche, grobe Bewegungsabläufe, wie das Umdrehen im Bett oder das Aufstehen aus dem Sitzen, kann durch die Bradykinese beeinflusst sein. Im weiteren Krankheitsverlauf tritt der akinetische Aspekt der Bewegungsstörung immer mehr in den Mittelpunkt, so dass es zunehmend zu Startschwierigkeiten oder Steckenbleiben während des Gehens (Freezing) kommt.

Ein weiteres motorisches Symptom des Idiopatishen Parkinson-Syndroms ist die Muskelrigidität. Darunter versteht man einen pathologisch erhöhten Tonus der Extremitätenmuskulatur, meist an der proximalen oberen Extremität beginnend. Dabei sind agonistische und antagonistische Muskeln gleichzeitig betroffen. Die Patienten beschreiben dies oft als Steifigkeit oder Ziehen, so dass es zu Erkrankungsbeginn durchaus zur Fehldiagnose Schulter-Arm-Syndrom kommen kann. Klinisch

kann der Muskelrigor durch das passive Bewegen einer Extremität geprüft werden. Dabei kommt es typischerweise zu einem gleichmäßigem, wächsernen Widerstand, der rhythmisch unterbrochen sein kann (Zahnradphänomen). Durch die spiegelbildliche, aktive Bewegung der kontralateralen Extremität können sowohl der Rigor verstärkt, als auch in frühen Stadien das Zahnradphänomen bemerkbar gemacht werden (Ceballos-Baumann 2005).

Eines der charakteristischsten Symptome des Idiopathischen Parkinson-Syndroms ist der Tremor. Der typische Tremor beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom tritt bei Ruhe oder Muskelentspannung der betroffenen Körperregion auf und sistiert bei Willkürbewegungen. Dabei sind meist die distale obere Extremität (Pillendreher-Tremor) oder der Kiefer betroffen. Der Ruhetremor tritt in der Regel mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf. Durch mentale Belastung oder Stress kann sich ein latenter Ruhetremor manifestieren, auch die Amplitude eines manifesten Tremors kann sich dadurch erhöhen. In allen Stadien der Erkrankung kann es zusätzlich zu dem Ruhetremor zum Auftreten eines Haltetremors kommen.

Die Störung der posturalen Stellreflexe stellt ein weiteres motorisches Hauptsymptom des Idiopathischen Parkinson-Syndroms dar. Die posturale Instabilität darf nicht durch eine primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptiver Störung hervorgerufen werden. Eine spontane Gang- und Standunsicherheit wird oft erst in den späteren Krankheitsphasen manifest. Zu Beginn der Erkrankung kann eine Gleichgewichtsstörung klinisch nur durch Provokationstests erkannt werden. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist eine spontane Stabilisierung nicht mehr möglich, so dass es ohne Hilfestellung zum Sturz kommen würde. Auch eine Gangstörung in Form eines raschen, kleinschrittigen Gangs in vornübergebeugter Körperhaltung (Festination) ist typisch für das Idiopathische Parkinson-Syndrom.

Neben den motorischen Krankheitszeichen beeinflussen weitere nicht-motorische Symptome die Lebensqualität der Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom erheblich. Eine große Rolle spielen dabei neuropsychiatrische Störungen wie Depression, kognitive Störungen und Schlafstörungen, vor allem REM-Schlafstörungen. Ferner kann es in späteren Erkrankungsstadien zu einer Demenz kommen. Die vorherrschende neuropsychiatrische Störung ist dabei die Depression, von der etwa 40% der Patienten mit einem Idiopathischem Parkinson-Syndrom betroffen sind (Ceballos-Baumann 2005). Bei der Erfassung der Depression und der Therapiekontrolle sollten vor allem subjektiv erlebte depressive Kognitionen und Affekte im Vordergrund stehen, da psychomotorische Defizite oder vegetative Symptome durch die Grunderkrankung bedingt sein können (Schwarz und Storch 2007).

Zu den für das Idiopathische Parkinson-Syndrom typischen kognitiven Störungen zählen Aufmerksamkeitsdefizite, Gedächtnisstörungen, Verlangsamung der kognitiven Geschwindigkeit (Bradyphrenie) oder auch Störungen der Frontalhirnfunktion, im Sinne einer Perseverationsneigung oder von Defiziten im Generieren interner Handlungspläne. Diese Symptome können bereits zu Krankheitsbeginn auftreten und durch gezielte neuropsychologische Tests detektiert werden. In späteren Erkrankungsstadien kann es zusätzlich zur Entwicklung eines dementiellen Syndroms kommen. Auch sensorische Symptome wie Par- oder Dysästhesien, sowie Schmer-

zen, die meist an der stärker betroffenen Extremität auftreten, können im Zuge eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms entstehen und betreffen etwa 40% der Patienten (Fahn 2003). Häufig kann es auch zu Sehstörungen, wie verminderter Sehschärfe oder Defizite im Farb- und Kontrastsehen, sowie zu Störungen des Geruchsinns kommen.

Ferner können im Rahmen eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms vegetative Symptome, wie orthostatische Dysregulationen, Störungen der Temperaturregulation mit Schweißausbrüchen oder Harnblasenfunktionsstörungen und Obstipation, auftreten.

1.2.3.4. Diagnostik

Ein spezifischer laborchemischer oder breit anwendbarer bildgebender Parameter zur Diagnostik eines sporadischen Idiopathischen Parkinson-Syndroms existiert bisher nicht. Die Diagnose eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms muss daher klinisch gestellt werden. Zusätzliche apparative Untersuchungen können zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen oder einem nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrom beitragen.

Die Diagnose eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms sollte gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie¹ erfolgen. Primär muss das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms anhand der motorischen Kardinalsymptomen gesichert sein. Zudem sollten symptomatische Parkinson-Syndrome, Warnsymptome für nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome sowie häufige Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für das Vorliegen einer familiären Form des Idiopathischen Parkinson-Syndroms. Die Diagnose eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms sollte soweit möglich durch ergänzende Kriterien im weiteren Krankheitsverlauf bestätigt werden.

Zur Basisdiagnostik gehört gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine komplette klinisch-neurologische Untersuchung und Erhebung wichtiger anamnestischer Daten, sowie ein Staging der Erkrankung nach den üblichen Einteilungsverfahren (siehe Kapitel 3.1) (Diener und Putzki 2008). Ebenfalls wird im Rahmen der Diagnostik eine zerebrale strukturelle Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie zum Ausschluss der Differenzialdiagnosen empfohlen. Eine erweiterte Diagnostik (EEG, Dopplersonographie der intra-/extrakraniellen Gefäße, neuropsychologische Untersuchungen) sollte im Falle von Komplikationen, wie beispielsweise dem Auftreten von kognitiven Störungen oder bei bekannten Risikofaktoren wie Gefäßerkrankungen in Betracht gezogen werden. Fakultativ können ein Apomorphin-Test, funktionell bildgebende Verfahren in PET/SPECT-Technik oder eine Sonographie des Hirnparenchyms eine Differentialdiagnose, auch zu atypischen Parkinson-Syndromen, besonders im Frühstadium erleichtern.

¹Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinien der DGN - S3 Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Stand 01.01.2016

1.2.3.5. Klinischer Verlauf und Prognose

Das Idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, deren Verlauf sehr unterschiedlich sein kann. Dabei kann das Idiopathische Parkinson-Syndrom hinsichtlich des vorherrschenden Leitsymptoms in verschiedene klinische Verlaufstypen unterteilt werden. Bei einem Überwiegen des motorischen Defizits (Bradykinese) handelt es sich um den akinetisch-rigiden Verlaufstyp. Steht der Tremor als Symptom im Vordergrund, so liegt ein tremordominanter Verlaufstyp vor. Kann kein dominantes Symptom ermittelt werden, spricht man vom sogenannten Äquivalenztyp. Es kann zum Wechsel der Leitsymptome kommen, so dass für die weitere Prognose über die Progredienz der Erkrankung die vorherrschende Symptomatik fünf Jahre nach Erkrankungsbeginn entscheidend ist (Schwarz und Storch 2007). Dabei zeigen die einzelnen Verlaufstypen ebenfalls unterschiedliche Progressionsgeschwindigkeiten, so dass die Erkrankung in der Regel bei Patienten mit tremordominantem Verlaufstyp langsamer voranschreitet als bei Patienten mit anderen Verlaufstypen.

Zu Beginn der Erkrankung können die führenden motorischen Symptome wie Hypokinesie, Rigidität und Tremor durch eine medikamentöse Therapie gut eingestellt und behandelt werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu deutlichen Einschränkungen der Gesamtbeweglichkeit sowie des Ganges und Standes des Patienten kommen (Lewis und Barker 2009). Im Rahmen dieser Einschränkungen bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen kann es zunehmend zu Stürzen kommen. Dabei können einerseits durch die posturale Instabilität oder durch das Freezing während des Gehens Stürze ausgelöst werden. Andererseits können aber auch kognitive Einschränkungen im Rahmen einer Demenz, orthostatische Dysfunktionen oder Medikamentenwechselwirkungen zum Sturz führen (Wood et al. 2002).

Das Idiopathische Parkinson-Syndrom ist aktuell mit den zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten nicht heilbar und auch die Geschwindigkeit der neuronalen Degeneration lässt sich nicht beeinflussen. Durch einen multimodalen Versorgungsansatz mit pharmakologischer Therapie sowie engmaschiger physiotherapeutischer Betreuung lässt sich das Auftreten von Komplikationen des Idiopathischen Parkinson-Syndroms hinauszögern, so dass eine vollständige Pflegebedürftigkeit erst spät im Erkrankungsverlauf eintritt. Die Qualität des alltäglichen Lebens der Patienten, die mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zunehmend sinkt, kann so möglichst lange erhalten werden.

Die Letalität der Patienten wird schließlich durch kardiopulmonale Erkrankungen oder durch Sekundärkomplikationen des Idiopathischen Parkinson-Syndroms, wie Infektionen, Aspirationen oder weiteren Folgen der Immobilität, bestimmt.

1.2.3.6. Therapie

Durch den Nachweis des degenerativen Verlusts der dopaminergen Zellen in der Substantia nigra und dem daraus resultierenden Dopamindefizit in den Basalganglien als pathophysiologische Ursache des Idiopathischen Parkinson-Syndroms konnte

durch die Substitution von Dopamin eine effektive pharmakologische Therapiemethode etabliert werden. Diese führt allerdings nur zu einer Symptomkontrolle, nicht jedoch zur Heilung des Idiopathischen Parkinson-Syndroms.

Neben der medikamentösen Therapie wird besonders in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, in denen vor allem Sekundärkomplikationen im Vordergrund stehen, eine zusätzliche logopädische und physiotherapeutische Behandlung empfohlen.

Pharmakologische Therapie

Zur pharmakologischen Therapie beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom kann das Dopamin nicht direkt verabreicht werden, da es die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Aus diesem Grund wird die physiologische Vorstufe des Dopamins, das Levodopa (L-Dopa) zur Substitution verwendet. Das L-Dopa wird im präsynaptischen Neuron zum wirksamen Dopamin decarboxyliert. Um die Metabolisierung des L-Dopas und somit die Wirkung des Dopamins auf die Körperperipherie zu vermeiden, wird L-Dopa mit einem nicht-liquorgängigen Decarboxylasehemmer kombiniert (Karow, T. and Lang-Roth, R. 2009). L-Dopa gilt als die wirksamste Einzelsubstanz und als Goldstandard bei der Therapie des Parkinson-Syndroms, jedoch kommt es mit zunehmender Behandlungsdauer zu erheblichen Nebenwirkungen. Das L-Dopa-Langzeitsyndrom, bestehend aus hypo- und hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen, gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen der pharmakologischen Parkinson-Therapie. Nach anfänglich guter Wirkung kommt es auf Grund der Abnahme von Wirkung und Wirkungsdauer des L-Dopa zu motorischen Fluktuationen, die nach 4-6 Jahren bei nahezu 40% der behandelten Patienten auftreten (Ahlskog und Muentner 2001). Bei den hypokinetischen Wirkungsfluktuationen kommt es, wie beispielsweise bei der end-of-dose Akinesie, zu akinetischen Zuständen am Wirkungsende einer Einzeldosis. Neben diesen vorhersehbaren Wirkungsschwankungen kann es auch zu einem plötzlichen Wirkungsverlust (Freezing) oder zu unregelmäßigem Wechseln von Zuständen guter Beweglichkeit und Phasen mit stark ausgeprägter Parkinson-Symptomatik (On-Off-Phänomene) kommen. Zu den hyperkinetischen motorischen Fluktuationen zählen neben den On-Dyskinesien, meist choreatische, nicht schmerzhaft Dyskinesien in Phasen hoher dopaminerger Stimulation, auch die Off-Dyskinesien, oft schmerzhaft Dystonien bei niedriger dopaminerger Stimulation (Dyskinesie bei L-Dopa-Mangel) (Karow, T. and Lang-Roth, R. 2009).

Eine weitere pharmakologische Therapieoption stellen die Dopaminagonisten dar. Dabei handelt es sich um Substanzen, die über eine direkte Bindung an den striatalen Dopaminrezeptoren wirken und diese aktivieren können. Die Spezifität der Wirkung der verschiedenen Wirkstoffe auf die unterschiedlichen Dopaminrezeptoren variiert. Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dopaminagonisten im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie ist allerdings geringer (Schwarz und Storch 2007). Ferner ist für die Dopaminagonisten in früher Kombination mit L-Dopa ein L-Dopa-sparender Effekt belegt. Bei späten Kombinationstherapien können L-Dopa-assoziierte Fluktuationen gebessert werden. Das Nebenwirkungsprofil der Dopaminagonisten ist dem des L-Dopas sehr ähnlich, wobei bei der Therapie mit Dopami-

nagonisten die unerwünschten Arzneimittelwirkungen häufiger und stärker auftreten. Es kann dabei hauptsächlich zu vegetativen, psychotischen und selten auch zu motorischen Symptomen kommen (Karow, T. and Lang-Roth, R. 2009).

Eine weiterer Ansatz um die Dopaminwirkung im nigro-striatalen System zu verlängern ist, den enzymatischen Abbau von Dopamin durch die Monoaminoxidase-B (MAO-B) zu hemmen. Durch die Gabe von MAO-B-Hemmern kann die Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt erhöht werden, so dass es auch zu einem verminderten L-Dopa-Bedarf kommen kann. Es lassen sich somit ein Wirkungsverlust und beginnende Wirkungsfluktuationen der L-Dopa-Therapie kompensieren. Insgesamt sind MAO-B-Hemmer in Monotherapie gut verträglich, haben aber nur eine geringe symptomatische Wirksamkeit (Schwarz und Storch 2007).

Interventionelle Therapie

Seit mehreren Jahren gehören auch operative Verfahren zur Therapie des Idiopathischen Parkinson-Syndroms. Die sogenannte tiefe Hirnstimulation ist eine etablierte Methode, um bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung eine Symptomkontrolle zu erreichen. Bei der tiefen Hirnstimulation werden mehrere Stimulationselektroden in einem stereotaktischen Verfahren implantiert und mit einem programmierbaren Schrittmacheraggregat verbunden. Durch hochfrequente, elektrische Impulse kann das erkrankte Hirnareal in seiner Aktivität individuell stimuliert werden. Die motorischen Hauptsymptome des Idiopathischen Parkinson-Syndroms Bradykinese, Rigor und Tremor können durch die tiefe Hirnstimulation beeinflusst werden (Deuschl et al. 2006). Durch eine dauerhafte Stimulationsbehandlung kann eine gute Wirkung und somit ein Nachlassen oder Verschwinden der Wirkungsfluktuationen erzielt werden (Diener und Putzki 2008). Die Indikation für eine Behandlung mit tiefer Hirnstimulation ist bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und medikamentös nicht behandelbaren Wirkungsfluktuationen sowie nicht einstellbarem Tremor gegeben. Ein wesentlicher Nachteil dieser Behandlungsmethode sind die hohen Kosten und die Gefahr des technischen Versagens, wie beispielsweise durch Kabelbrüche. Die Letalität oder bleibende schwere Morbidität bei diesem neurochirurgischen Eingriff liegt zentrumsspezifisch bei 0,5% bis 3% und die Rate der perioperativen, reversiblen Komplikationen liegt unter 5% (Schwarz und Storch 2007). Die tiefe Hirnstimulation vermag nicht nur eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (Deuschl et al. 2006). Es konnte auch gezeigt werden, dass Patienten in frühen Stadien der Erkrankung von einer tiefen Hirnstimulation profitieren können (Deuschl et al. 2013)(Schuepbach et al. 2013).

1.2.4. Progressive supranukleäre Blickparese

Die progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) ist eine sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung aus dem Formenkreis der Parkinson-Erkrankungen.

Der Neuropathologe Steele und seine Kollegen beschrieben im Jahr 1964 erstmals eine kleine Fallserie von acht Patienten mit einer schnell fortschreitenden, neurodegenerativen Erkrankung, die klinisch führend eine vertikale supranukleäre Blickparese und eine Degeneration von Nervenzellen vor allem im Hirnstamm aufwies (Steele et al. 1964).

1.2.4.1. Epidemiologie

Die genauen epidemiologischen Daten der progressiven supranukleären Blickparese lassen sich nur schwer ermitteln, da Patienten häufig nicht oder falsch diagnostiziert werden. Auch unterscheiden sich die betreffenden Studien oft durch ihre Einschluss- und Diagnosekriterien für das Vorliegen einer progressiven supranukleären Blickparese (Schwarz und Storch 2007).

Die mittlere, jährliche Inzidenz der progressiven supranukleären Blickparese liegt bei 5,3 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner in der untersuchten Altersgruppe von 50 bis 99 Jahren (Bower et al. 1997). Die geschätzte Prävalenz liegt bei 3–6 Fällen pro 100000 Einwohner mit einer Erkrankungsspitze im Alter von 70-74 Jahren (18 Fälle/100000 Einwohner) (Coyle-Gilchrist et al. 2016) (Nath et al. 2001).

Wie von Litvan et al. (1996b) ermittelt, liegt das mittlere Erkrankungsalter bei etwa 63 Jahren (45-73 Jahre). Männer erkranken häufiger an progressiver supranukleärer Blickparese als Frauen. Auch wird die Erstdiagnose bei männlichen Erkrankten später gestellt als bei weiblichen (Litvan 2003).

1.2.4.2. Neuropathologie

Die progressive supranukleäre Blickparese ist wie andere neurodegenerative Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises durch einen Neuronenverlust im Hirnstamm und den Basalganglien gekennzeichnet. Dabei kommt es hauptsächlich zu Veränderungen subkortikaler Strukturen wie des Globus pallidus, des Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra sowie der pontinen *Formatio reticularis* und des Thalamus. Zudem kann es ebenfalls zu Veränderungen bis hin zur Atrophie des frontalen Cortex sowie des Mittelhirns kommen.

Im Rahmen der progressiven supranukleären Blickparese kommt es zu typischen neuropathologischen Befunden, wie einem unspezifischen Neuronenverlust, einer Gliose sowie zu Protein-Tau-positiven Ablagerungen in betroffenen Arealen des Gehirns (Oertel und Möller 2005). Die Degeneration geht mit einer hohen Dichte von sogenannten neurofibrillären Tangles, sowie dem Auftreten von Neuropilfäden in betroffenen Neuronen einher. Ferner kommt es vermehrt zu Tau-positiven Astrozyten, sogenannten „tufted astrocytes“, in der umgebenden Glia. Bei den neurofibrillären Tangles handelt es sich um pathologische, intrazelluläre Aggregate, die durch Hyperphosphorylierung des Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau entstehen. Charakteristisch für die progressive supranukleäre Blickparese ist das vermehrte Auftreten der 4-R-Isoform des Proteins Tau, also einer speziellen Form des Proteins mit vier Wiederholungen einer Mikrotubuli-Bindungsstelle (Litvan 2003).

1.2.4.3. Klinik

Die Klinik der progressiven supranukleären Blickparese ist ähnlich wie beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom zu Beginn der Erkrankung äußerst unspezifisch, was eine große diagnostische Unsicherheit zur Folge hat. Die meisten betroffenen Patienten (63% der Fälle) bemerken anfangs eine zunehmende Gang- und Standunsicherheit. Die posturale Instabilität in Verbindung mit Stürzen, vornehmlich nach hinten, tritt bei 58% der Fälle innerhalb eines Jahres auf. Ein weiteres, häufiges Symptom zu Beginn der Erkrankung kann eine Dysarthrie sein. In 33% der Fälle tritt diese initial und 40% der Fälle innerhalb des ersten Jahres auf (Litvan et al. 1996b).

Auch ein akinetisch-rigides Syndrom mit symmetrischer Ausprägung und hauptsächlich axialem Rigor mit schlechtem bis fehlendem Ansprechen auf L-Dopa kann früh für eine progressive supranukleäre Blickparese sprechen. Ferner sind Störungen der Okulomotorik im Sinne von verlangsamten vertikalen Sakkaden und/oder einer gestörten initial vertikalen, später auch horizontalen, Augenfolgebewegung charakteristisch für die Erkrankung. Die Patienten berichten oft von Sehstörungen wie einem Auftreten von Doppelbildern, erhöhter Lichtempfindlichkeit, Schwierigkeiten beim Blick nach unten oder unklares Sehen (Oertel und Möller 2005). Als ein sicherer Hinweis für eine progressive supranukleäre Blickparese gilt die vertikale supranukleäre Blickparese nach unten. Eine supranukleäre Blickparese nach oben kann bei der progressiven supranukleären Blickparese durchaus auftreten, ist aber differentialdiagnostisch nicht verwertbar, da es zum Auftreten dieser bei vielen Erkrankungen der Basalganglien oder im höheren Lebensalter ohne Hirnstammläsionen kommen kann (Schwarz und Storch 2007). Dennoch weist die Mehrzahl aller Patienten im Verlauf der Erkrankung eine vertikale supranukleäre Blickparese nach oben oder unten auf, bei der der okulozephal Reflex weiterhin auslösbar bleibt.

Ein weiteres Merkmal der Erkrankung ist die aufrechte Haltung der Patienten, die durch den axialen Rigor bedingt ist und meist mit einer Hyperextension im Nacken (Retrokollis) vergesellschaftet ist. Ein weiteres Kennzeichen der Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese ist der charakteristische Gesichtsausdruck mit starrem Blick, niedriger Blinzelfrequenz und stark retrahierten Oberlidern (Cowper-Zeichen). Zudem kann es schon im frühen Krankheitsverlauf, während des ersten Jahres, zum Auftreten von kognitiven Defiziten oder Persönlichkeitsveränderungen kommen (Litvan et al. 1996a). Ebenso kann es in frühen Stadien der progressiven supranukleären Blickparese zur Entwicklung einer Demenz mit Bradyphrenie, Initiativlosigkeit, Verlangsamung von Denkprozessen sowie einer Perseverationsneigung kommen (Ceballos-Baumann et al. 2011).

1.2.4.4. Diagnostik

Im Rahmen einer internationalen Konferenz im Jahre 1995 wurden erstmals klinische Diagnosekriterien für die progressive supranukleäre Blickparese erarbeitet

(Lopez et al. 1999). Die sogenannten NINDS²SPSP³-Kriterien für eine „mögliche“ und eine „wahrscheinliche“ progressive supranukleäre Blickparese wurden aufgrund der hohen Sensivität und Spezifität in „klinisch wahrscheinliche“ und „klinisch gesicherte“ progressive supranukleäre Blickparese umbenannt (Litvan 2001). In einer Konsensuskonferenz in München (2016) wurden die NINDS-SPSP-Kriterien erneut durch eine Expertengruppe der International Parkinson and Movement Disorder Society überarbeitet und neue Diagnosekriterien (MDS-PSP) wurden, basierend auf umfangreicher Literaturanalyse und aktueller Evidenzbasis, verabschiedet (Hoglinger et al. 2017).

Anhand der neu erarbeiteten Diagnosekriterien kann die progressive supranukleäre Blickparese früher und klinisch sensitiver detektiert werden (Hoglinger et al. 2017). Dabei lässt sich die Diagnose einer progressiven supranukleären Blickparese in drei klinische Sicherheitsgrade „wahrscheinlich“, „möglich“ und „suggestiv für Progressive Supranukleäre Blickparese“ unterteilen. Die definitive Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese kann weiterhin nur durch die neuropathologische Untersuchung post mortem gestellt werden.

Zur Diagnosestellung einer progressiven supranukleären Blickparese müssen die obligaten Basiskriterien (siehe Tabelle 1.3), die auf eine sporadische, im Erwachsenenalter beginnende und progressive neurodegenerative Erkrankung hinweisen, erfüllt sein (Hoglinger et al. 2017). Zudem müssen die obligaten Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1.4) ausgeschlossen und kontextabhängige Ausschlusskriterien weitergehend untersucht werden (siehe Anhang C.1).

obligate Basiskriterien:
<ul style="list-style-type: none">- sporadisches Auftreten- Beginn der ersten PSP-entsprechenden Erkrankungszeichen im von Alter ≥ 40 Jahre- progressives Fortschreiten der PSP-entsprechenden Erkrankungszeichen

Tabelle 1.3.: obligate Basiskriterien zur Diagnosestellung einer progressive supranukleäre Blickparese nach den MDS-PSP-Kriterien (Hoglinger et al. 2017) (siehe Anhang C.1)

Die Diagnose wird aus der Kombination von Leitsymptomen aus vier klinisch funktionalen Bereichen, den sogenannten Domänen (functional domains) ermittelt (siehe Anhang C.2). Diese Kernbereiche umfassen dabei Störungen der Okulomotorik, posturale Instabilität, Akinesie und kognitive Störungen. Jedem dieser Bereiche sind drei charakteristische Symptome zugeordnet, welche mit unterschiedlicher Vorhersagesicherheit für die pathologische Diagnose einer progressiven supranukleären Blickparese stehen (siehe Tabelle 1.5). Zudem können sogenannte klinische Hinweise

²National Institute of neurological Disorders and Stroke, Teil des National Institute of Health, Maryland, USA

³Society for PSP, Inc.

obligate Ausschlusskriterien:
<p>Klinische Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vorherrschende, anders unerklärbare Störung des episodischen Gedächtnisses, Hinweis für Alzheimer Demenz - vorherrschende, anders unerklärbare vegetative Störungen, z.B. orthostatische Hypotension (Blutdruckabfall nach 3 Min Stehen um ≥ 30mmHg systolisch oder ≥ 15mmHg diastolisch), Hinweis für Multisystematrophie oder Lewy-Body-Demenz - vorherrschende, anders unerklärbare visuelle Halluzinationen oder Aufmerksamkeitsfluktuationen, Hinweis für Demenz mit Lewy-Körperchen - vorherrschende, anders unerklärbare multisegmentale Schädigung des ersten (oberen) und zweiten (unteren) Motorneurons, Hinweis für Motorneuron-Erkrankung (isolierte Schädigung des ersten Motorneurons ist kein Ausschlusskriterium) - plötzliches Auftreten und schubweises oder schnelles Fortschreiten der Symptome, in Verbindung mit entsprechenden bildgebenden oder laborchemischen Befunden, Hinweis für vaskuläre Ätiologie, Autoimmunenzephalitis, metabolische Enzephalopathien oder Prionenerkrankung - Anamnese einer Enzephalitis - prominente Extremitätenataxie - identifizierbare Ursache der posturalen Instabilität, z.B. primäres, sensorisches Defizit, vestibuläre Dysfunktion, starke Spastik oder Schädigung des zweiten (unteren) Motorneurons <p>Befunde der Bildgebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schwere Leukoenzephalopathie, nachgewiesen durch Hirnbildgebung - relevante strukturelle Abnormalitäten, z.B. Normaldruck- oder Nicht-kommunizierender Hydrozephalus; Infarzierung, Hämorrhagie, hypoxisch-ischämische Läsionen, Tumor oder Malformationen der Basalganglien, des Dienzephalons, des Mesenzephalons, der Pons oder der Medulla oblongata

Tabelle 1.4.: Die obligaten Ausschlusskriterien zur Diagnosestellung einer progressiven supranukleäre Blickparese nach den MDS-PSP-Kriterien (Hoglinger et al. 2017). Die obligaten, sowie die kontextabhängigen Ausschlusskriterien werden im Original im Anhang dargestellt (siehe Anhang C.1).

(clinical clues) und neuroradiologische Befunde zur Diagnosestellung (siehe Tabelle 1.6) beitragen (siehe Anhang C.2).

Durch die Diagnosestellung mittels der MDS-Kriterien kann gleichzeitig eine Zuordnung zu einer klinischen Erkrankungsvariante der progressiven supranukleären Blickparese erfolgen (Hoglinger et al. 2017) (siehe Anhang C.2).

Respondek et al. (2014) konnten in einer retrospektiv angelegten Multicenterstudie mit einer hohen Anzahl von Patienten mit pathologisch gesicherter progressive supranukleäre Blickparese zeigen, dass dabei eine sehr hohe Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes der Erkrankung vorliegt. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei Erkrankungsvarianten der progressiven supranukleären Blickparese typische Leitsymptome wie die vertikale Blickparese oder auch die posturale Instabilität spät im Krankheitsverlauf auftreten oder völlig fehlen und somit die Erkrankung anhand der NINDS-SPSP-Kriterien erst in spätem Stadium oder gar nicht identifiziert werden kann. Ebenso konnten Respondek et al. (2014) zeigen, dass sich die progressive supranukleäre Blickparese anhand ihrer führenden klinischen Symptome innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahren in verschiedene Erkrankungsvarianten klassifizieren lässt.

Die Erkrankungsvariante führend mit den typischen Leitsymptomen, also der vertikalen supranukleären Blickparese und der frühen posturalen Instabilität, wird seither als Richardson-Syndrom (PSP-RS) bezeichnet. Weitere Erkrankungsvarianten sind die progressive supranukleäre Blickparese mit einer prädominanten Störung der Okulomotorik (PSP-OM), mit einer prädominanten posturalen Instabilität (PSP-PI), mit einer prädominanten Parkinson-Symptomatik (PSP-P), mit einer prädominanten frontotemporalen Dysfunktion (PSP-FTD), mit einer prädominanten Sprech-/Sprachstörung (non-fluent aphasia) (PSP-PNFA), mit einem progredienten Freezing of Gait (pure akinesia and gait freezing) (PSP-PAGF) und mit einem prädominanten kortikobasalen Syndrom (PSP-CBS) (Respondek et al. 2014) .

1.2.4.5. Klinischer Verlauf und Prognose

Die progressive supranukleäre Blickparese ist eine progredient fortschreitende Erkrankung, die mit den heutigen Therapieoptionen weder in ihrem Verlauf verzögert noch geheilt werden kann (Lorenzl 2009). Der Krankheitsverlauf variiert bei den einzelnen Patienten, je nach Reihenfolge der Degeneration der ZNS-Strukturen. Jedoch sind die Symptome der Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese in sehr späten Erkrankungsstadien sehr ähnlich. Die Patienten können alltägliche Aufgaben nicht mehr bewältigen, sind pflegebedürftig und auf fremde Hilfe angewiesen.

Patienten mit einer progressiven supranukleären Blickparese stürzen bereits sehr früh im Krankheitsverlauf und besonders häufig (Williams et al. 2006) und insbesondere deutlich häufiger als Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (Wielinski et al. 2005). Typischerweise kommt es durch die Bradykinese zu einer deutlich verzögerten Reaktion auf posturale Reize, so dass Stürze auftreten. Ebenso können die Stürze durch die ausgeprägte Störung der Okulomotorik ausgelöst werden (Williams et al. 2006). Diese sind vielfach mit Frakturen der Hüfte, aber

Grad der Diagnose-sicherheit	Klinische Domäne			
	Okulomotorische Dysfunktion	Posturale Instabilität	Akinesie	Kognitive Dysfunktion
Grad 1	O1: vertikale supranukleäre Blickparese	P1: rezidivierende spontane Stürze innerhalb von 3 Jahren nach Krankheitsbeginn	A1: progredientes Gang-Freezing	C1: Sprach-/und Sprechstörung, d. h. nicht flüssige/agrammatische Variante der primär-progredienten Aphasie u./o. progrediente Sprechapraxie
Grad 2	O2: verlangsamte vertikale Sakkalen	P2: Sturztendenz im Pull-Test innerhalb von 3 Jahren nach Krankheitsbeginn	A2: akinetisch-rigides, axialbetontes, L-Dopa-resistentes Parkinson-Syndrom	C2: frontale kognitive Dysfunktion/frontale Verhaltensstörung
Grad 3	O3: häufige Makro Square Wave Jerks oder Lidöffner-Apraxie	P3: ≥ 2 rückwärts gerichtete Schritte im Pull-Test innerhalb von 3 Jahren nach Krankheitsbeginn	A3: Parkinson-Syndrom mit Tremordominanz u./o. Asymmetrie u./o. Ansprechen auf L-Dopa	C3: kortikobasales Syndrom

Tabelle 1.5.: Klinische Domänen mit diagnostischen Kernsymptomen und dazugehörigen Sicherheitsgraden (Hoglinger et al. 2017). Die angenommene diagnostische Sicherheit der Symptome nimmt mit zunehmendem Grad ab. Die klinische Domänen mit diagnostischen Kernsymptomen, sowie die dazugehörigen operanten Definitionen der Kernsymptome werden im Original im Anhang C.2 dargestellt.

1. EINFÜHRUNG

klinischer Hinweis
CC1: L-Dopa-Resistenz
CC2: hypokinetische, spastische Dysarthrie
CC3: Dysphagie
CC4: Photophobie
neurorad. Befund
IF1: vorherrschende Mittelhirnatrophie oder -hypometabolismus
IF2: Postsynaptische striatale dopaminerge Degeneration

Tabelle 1.6.: Die sog. klinischen Hinweise (clinical clues) und neuroradiologischen Befunde können sowohl zur Diagnosestellung, als auch zur Zuordnung einer Erkrankungsvariante der progressiven supranukleären Blickparese beitragen (siehe Anhang C.2) (Hoglinger et al. 2017).

Diagnosesicherheit	Symptomatik	PSP-Varianten
definitive PSP	neuropathologische Diagnose	
wahrscheinliche PSP	(O1 o. O2) + (P1 o. P2) (O1 o. O2) + A1 (O1 o. O2) + (A2 o. A3) (O1 o. O2) + C2	wahrsch. PSP-RS wahrsch. PSP-PGF wahrsch. PSP-P wahrsch. PSP-F
mögliche PSP	O1 O2 + P3 A1 (O1 o. O2) + C1 (O1 o. O2) + C3	mgl. PSP-OM mgl. PSP-RS mgl. PSP-PGF mgl. PSP-SL mgl. PSP-CBS
suggestiv für PSP	O2 o. O3 P1 o. P2 O3 + (P2 o. P3) (A2 o. A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3 o. CC4) C1 C2 + (O3 o. P3) C3	s.f. PSP-OM s.f. PSP-PI s.f. PSP-RS s.f. PSP-P s.f. PSP-SL s.f. PSP-F s.f. PSP-CBS

Tabelle 1.7.: Durch die Kombination der diagnostischen Kernsymptome und klinischer Hinweise ergibt sich die Diagnosesicherheit, sowie die Zuordnung zu einer klinischen Erkrankungsvariante der progressiven supranukleären Blickparese (siehe Anhang C.2). PSP-RS= PSP mit Richardson-Syndrom; PSP-PGF= PSP mit progred. Freezing of Gait; PSP-P= PSP mit prädom. Parkinson-Symptomatik; PSP-F= PSP mit prädom. frontotemporaler Dysfunktion; PSP-OM= PSP mit prädom. Störung der Okulomotorik; PSP-SL= PSP mit prädom. Sprech-/Sprachstörung; PSP-CBS= PSP mit prädom. kortikobasalen Syndrom; PSP-PI= PSP mit prädom. posturaler Instabilität.

auch der oberen Extremität vergesellschaftet (Williams et al. 2006). In Folge dieser Stürze, aber auch durch die auftretenden anderen motorischen Symptome, kommt es zur fortschreitenden Immobilisierung des Patienten mit im Verlauf zunehmender Rollstuhlpflichtigkeit bis hin zur vollständigen Bettlägerigkeit. Das Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln, welche bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese sehr häufig zum Tod führt, erhöht sich durch die Immobilisierung sowie durch das deutlich erhöhte Aspirationsrisiko im Rahmen der ausgeprägten Dysphagie (Oertel und Möller 2005).

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese beträgt 5,6 Jahre (2-16,6 Jahre) (Litvan et al. 1996b). Das Auftreten sowohl von Stürzen im ersten Erkrankungsjahr als auch einer frühen Dysphagie und Inkontinenz sind prognostisch ungünstige Faktoren für die Überlebenszeit. Im Gegensatz dazu wird die Überlebenszeit nicht durch das Alter zu Erkrankungsbeginn, das Geschlecht des Patienten oder durch ein frühes Auftreten eines dementiellen Syndroms beeinflusst. Auch die Entwicklung einer vertikalen supranukleären Blickparese oder ein axialer Rigor haben ebenfalls keinen Einfluss auf die Prognose der progressiven supranukleären Blickparese (Litvan 2003).

1.2.4.6. Therapie

Für die progressive supranukleäre Blickparese steht bisher keine pharmakologische Therapie zur Verfügung, die die Krankheitssymptome mildern oder den Erkrankungsverlauf verzögern könnte. Die Therapie mit Antiparkinson-Medikamenten erwies sich zum größten Teil als unwirksam und hatte für die Patienten meist nachteilige Effekte, im Sinne von Nebenwirkungen (Kompoliti et al. 1998). Das akinetisch-rigide Syndrom lässt sich lediglich in etwa 10% der Fälle durch eine Therapie mit L-Dopa oder einem Dopaminagonisten geringfügig bessern. Gering positive Effekte können bei einzelnen Patienten auch durch die Einnahme von Amantadin erzielt werden (Schwarz und Storch 2007). Allerdings kommt es schon nach kurzen Behandlungsintervallen zu einer deutlichen Abnahme der Medikamentenwirkung.

Aufgrund der unwirksamen pharmakologischen Therapie, sollten bei Versorgung des Patienten vor allem die Symptomkontrolle, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung der frühen Institutionalisierung im Vordergrund stehen. Dies ist meist nur durch eine palliativmedizinische, multidisziplinäre Betreuung möglich. Dabei sollte das multiprofessionale Team neben Ärzten auch aus Physiotherapeuten, Sprach- und Atemtherapeuten sowie Ergotherapeuten bestehen (Lorenzl 2009).

1.3. Posturale Defizite bei Patienten mit Parkinson-Syndromen

Die posturalen Defizite bei Patienten mit Parkinson-Syndromen sind multifaktoriell und komplex (Grimbergen et al. 2009). Im Folgenden wird näher auf die Aspekte der posturalen Instabilität und deren mögliche Ursache bei Patienten mit Idiopathischem

Parkinson-Syndrom und Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese eingegangen. Dabei finden sich einige Aspekte, die im Rahmen beider Krankheitsentitäten auftreten können und jeweils zu ausgeprägten Gleichgewichtsstörungen führen können.

1.3.1. Patienten mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom

Die Veränderung der Gleichgewichtsreflexe und somit eine eingeschränkte posturale Stabilität ist vor allem bei fortgeschrittenem Idiopatischem Parkinson-Syndrom ein obligater Teil der Krankheitsmanifestation und zählt zu den Kardinalsymptomen (Bloem 1992). Die posturale Instabilität bei Patienten mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom kann sich einerseits durch eine pro- oder auch retropulsive Gangstörung manifestieren (Schwarz und Storch 2007). Andererseits fehlen den Patienten durch eine Störung der Gleichgewichtsreflexe Ausgleichsmechanismen, um nach einem Stoß oder Zug am Rumpf das Gleichgewicht zurückzuerlangen. Dies kann im Krankheitsverlauf so weit fortschreiten, dass ein freier Gang oder Stand, ebenso wie das Sitzen ohne Unterstützung, unmöglich sein kann (Horak et al. 1992).

Es konnte gezeigt werden, dass die posturale Instabilität bei Patienten mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom in Zusammenhang mit einer Störung der Propriozeption, also der eigenen Körperwahrnehmung, steht (Contreras-Vidal und Gold 2004). Dabei handelt es sich im Rahmen des fortgeschrittenen Idiopatischen Parkinson-Syndroms vermutlich nicht um ein Wahrnehmungsdefizit, sondern um die Verwertung fehlerhafter propriozeptiver Informationen, die somit zur Standstörung führt (Valkovic et al. 2006).

Es kommt im Rahmen der Reaktion auf die posturalen Reize der Umwelt zu Modifikationsschwierigkeiten der muskulären Reizantwort (Dimitrova et al. 2004) und somit zur ineffizienten Adaptation an die sich stetig verändernden Anforderungen. Diese fehlende posturale Flexibilität führt zur ineffektiven Gleichgewichtskorrektur und somit zur posturalen Instabilität (Horak et al. 1992). Daher sind diese Patienten deutlich stärker auf adäquate propriozeptive Feedbackmechanismen angewiesen, als gleichaltrige Vergleichspersonen (Frenklach et al. 2009). Die posturale Instabilität spricht nicht adäquat auf eine Dopamin-Therapie an, so dass man von einer ungenügenden Informationsverarbeitung in nicht-dopaminergen Strukturen wie dem Hirnstamm oder höheren Instanzen des zentralen Nervensystems ausgeht, die zur posturalen Instabilität führt (Valkovic et al. 2006).

Bei Patienten mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom können kognitive Defizite, insbesondere Einschränkungen der Aufmerksamkeit (Allcock et al. 2009), Störungen der Vigilanz oder auch verlängerte Reaktionszeiten (Litvan et al. 1991), zur Beeinträchtigung des Ganges und Stands führen (Ashburn et al. 2001). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten bei mentaler Beanspruchung eine erhöhte posturale Instabilität zeigen (Marchese et al. 2003). Es gibt daher Hinweise, dass Patienten mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom kognitive Strategien nutzen, um die erhöhte Standinstabilität auszugleichen (Morris et al. 2000).

Durch die im Rahmen des Idiopatischen Parkinson-Syndroms erhöhte Rigidität

kann es zur Einschränkung der Gleichgewichtskontrolle kommen. Es kann durch die erhöhte Muskelrigidität die gesamte Gelenkbeweglichkeit so stark eingeschränkt sein, dass es nur mit einer erheblichen zeitlichen Verzögerung zum Einsetzen der posturalen Reflexe kommt (Bloem et al. 1992). Dabei trägt der erhöhte axiale Muskeltonus, besonders in den Hüftgelenken, zur posturalen Instabilität bei Bewegungen um die Längsachse bei (Wright et al. 2007). Ebenfalls kommt es neben der erhöhten Steifheit der Gelenke auch zu einer Co-Aktivierung der antagonistischen Muskelgruppen, die zur Instabilität des Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen beiträgt (Jacobs et al. 2005).

Auch durch das Auftreten einer Brady- oder Hypokinesie, ebenso wie durch das sogenannte Freezing of Gait (siehe Kapitel 1.2.3.3), bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom kann es durch die verzögerte Reaktion auf posturale Reize zur Instabilität oder auch zum Sturz kommen.

Charakteristisch für Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom ist die stark gebückte Haltung mit vorgestrecktem Kopf, die durch eine Flexion der großen Gelenke zustande kommt (Schwarz und Storch 2007). Haltungsbedingt verkürzt sich der Muskel- und Sehnenapparat vor allem der unteren Extremität. Dies kann zu einer veränderten Reflexantwort auf Gleichgewichtsreize führen (Bloem et al. 1992). Allerdings kann durch diese Haltung die ausgeprägte posturale Instabilität nicht vollständig erklärt werden (Jacobs et al. 2005), denn bei posturographischen Untersuchungen gesunder, gleichaltriger Kontrollpersonen konnte ebenfalls eine Beeinträchtigung der Standstabilität gezeigt werden (Dietz et al. 1993). Es wird unter anderem postuliert, dass Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom besonders aus Angst vor Stürzen die gebückte Haltung einnehmen, um diese Stürze somit zu vermeiden (Bloem et al. 1992). Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass der ruhige Stand bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und bei Personen einer gleichaltrigen Kontrollgruppe durch die Angst zu Stürzen gleichermaßen beeinflusst werden kann (Pasma et al. 2011). Allerdings kommt es durch die Angst zu Stürzen zu einem Verlust von Selbstvertrauen, tägliche Aktivitäten ohne einen Sturz durchzuführen (Adkin et al. 2003), und somit zu sozialer Isolation und Verlust von Kondition und Beweglichkeit (Grimbergen et al. 2004).

1.3.2. Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese

Im Rahmen der progressiven supranukleären Blickparese kann es besonders früh im Krankheitsverlauf zu einer posturalen Instabilität und sehr häufig zu Stürzen kommen. Vor allem retropulsive Gleichgewichtsstörungen mit Stürzen nach hinten sind dabei typisch (Sidiropoulos und Lewitt 2011).

Es konnte gezeigt werden, dass Stürze und posturale Instabilität im Rahmen der progressiven supranukleären Blickparese deutlich mit der Degeneration des Thalamus sowie des Hirnstamm einhergehen. Klinisch manifestieren sich diese Degenerationen unter anderem durch die typische vertikale Blickparese (Zwergal et al. 2011). Im Gegensatz zum Idiopathischen Parkinson-Syndrom können die inadäquaten visuellen Sinneseindrücke, die durch eine deutliche Einschränkung der Augenmotorik

entstehen, zu Wahrnehmungsdefiziten von Umweltreizen führen und somit Stürze zur Folge haben (Lindemann et al. 2010). Ferner kann es durch degenerative Prozesse des Hirnstamms zu Störungen der vestibulospinalen und der vestibulo-okkulären Reflexe kommen (Liao et al. 2008). Durch diese gestörten Reflexe können beispielsweise Gegenstände nur durch eine Drehung des gesamten Kopfes verfolgt werden, was im alltäglichen Leben zu einer erhöhten posturalen Instabilität führen kann. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien können diese ausgleichenden Kopfbewegungen durch die auftretenden nuchalen Dystonien (Retrocollis) unmöglich werden.

Durch die ausgeprägte axiale Rigidität ebenso wie durch die Bradykinese oder Freezing of Gait, die bei der progressiven supranukleären Blickparese ebenfalls auftreten, kann es wie bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom zu einer ausgeprägten posturalen Instabilität kommen. Auch können die häufigen Stürze, besonders in der frühen Krankheitsgeschichte, ähnlich wie beim Idiopathischen Parkinson-Syndrom, mit ebenfalls früh auftretenden, globalen kognitiven Defiziten einhergehen (Williams et al. 2006) (siehe Kapitel 1.3.1).

2. Zielsetzung

Die Ursachen der posturalen Defizite und der daraus resultierenden Stand- und Gangstörungen bei Patienten mit Parkinson-Syndromen sind multifaktoriell und zum größten Teil noch unklar (Grimbergen et al. 2009). Bisher konnten mögliche Ursachen der ausgeprägten posturalen Defizite bei Patienten mit Parkinson-Syndromen (siehe Kapitel 1.3) gezeigt werden. Die Standinstabilität kann dabei auf Störungen der Propriozeption, der Aufmerksamkeit oder auch der Bewertung von sensorischen Informationen zurückgeführt werden, ebenso wie auf die im Rahmen der Parkinson-Syndrome auftretenden Symptome wie Rigor, Bradykinese oder die gebückte Körperhaltung.

Für die posturale Stabilität und Standkontrolle des Menschen bedarf es einer ständigen Interaktion der einzelnen Sinnessysteme, sowie der ständigen Neubewertung der Sinneseindrücke durch das zentrale Nervensystem. Zu Störungen der Standkontrolle können im Rahmen der Parkinson-Syndrome also sowohl Defizite der sensorischen als auch der integrativen Prozesse führen.

Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom vor allem in späten Erkrankungsphasen sowohl Defizite der Standkontrolle bei ruhigem, ungestörtem Stand, als auch bei posturalen Reizen wie der Bewegung des Untergrundes aufweisen (Dimitrova et al. 2004, Maurer et al. 2004, Fahn et al. 1987).

Ebenfalls bekannt ist, dass Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese starke Gleichgewichtsdefizite haben, die bereits früh in der Krankheitsgeschichte auftreten können (Williams et al. 2006).

Es wird im Rahmen dieser Arbeit die Gleichgewichtsregulation bei Probanden mit länger bestehendem Idiopathischem Parkinson-Syndrom und bei Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese untersucht und miteinander verglichen. Dabei stehen die Unterschiede der Gleichgewichtsreaktionen der Probandengruppen im Vordergrund, so dass diese ebenfalls bei einer gesunden, gleichaltrigen Kontrollgruppe erhoben wurden.

Es wurde das sogenannte spontane Schwanken während des ruhigen, ungestörten Stands analysiert, ebenso wie die Gleichgewichtsreaktionen auf externe posturale Reize. Diese Daten wurden dann mit einer computerbasierten Simulation der menschlichen Standkontrolle analysiert, um mögliche Unterschiede und Ursachen für die posturalen Defizite bei beiden Erkrankungen zu ermitteln.

3. Methodik

Im Folgenden werden der Studienaufbau und die Studiendurchführung sowie die Datenauswertung näher beschrieben.

3.1. Studienteilnehmer

Kriterien zur Studienteilnahme

Um bei der Studie zur Ermittlung der Standkontrolle bei beweglichem Untergrund teilnehmen zu können, musste gewährleistet sein, dass der Proband ohne Hilfe mehrere Minuten frei stehen konnte. Ebenso waren schwere internistische oder orthopädische Erkrankungen sowie weitere neurologische Erkrankungen mit starker Schwindelsymptomatik oder einer ausgeprägten Polyneuropathie der unteren Extremitäten (Vibrationsempfinden $\leq 6/8$) ein Kriterium für einen Studienausschluss (siehe Tabelle 3.1). Bei den Teilnehmern mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom oder progressiver supranukleärer Blickparese musste eine klinisch gesicherte Diagnose nach gängigen Diagnosekriterien (Brain Bank UK) vorliegen.

Teilnahmekriterien
<ul style="list-style-type: none">- klin. gesicherte Diagnose Idiopatisches Parkinson-Syndrom,- klin. gesicherte Diagnose Progressive Supranukleäre Blickparese,- freies Stehen ohne Hilfe möglich,- Ausschluss einer schweren orthopädischen oder internistischen Erkrankung,- Ausschluss von neurolog. Erkrankungen, mit Schwindelsymptomatik, oder- Ausschluss einer Polyneuropathie der unteren Extremität (Vibrationsempfinden $\leq 6/8$)

Tabelle 3.1.: Kriterien zur Teilnahme an der klinischen Studie

Probandenkollektiv

Für die Studie konnten insgesamt 46 freiwillige Teilnehmer gewonnen werden. Das Probandenkollektiv bestand aus einer Referenzgruppe mit 18 gesunden Kontrollpersonen, 11 Probanden mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom (IPS) sowie 17 Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP).

Alle teilnehmenden Personen wurden im Vorfeld ausführlich sowohl mündlich, als auch schriftlich (siehe Anhang A) über den Ablauf und die Risiken der Studie aufgeklärt. Von allen Teilnehmern liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Alle Probanden wurden vor der Studienteilnahme orientierend internistisch und neurologisch auf mögliche Ausschlusskriterien untersucht. Der Schweregrad der einzelnen Erkrankung wurde durch gängige Bewertungsskalen (siehe Kapitel 3.1) festgelegt. Im Zuge der Studienteilnahme wurden von allen Probanden Daten wie Alter, Körpergröße, Gewicht, Erkrankungsdauer sowie Erkrankungsschwere erhoben (siehe Anhang B).

Die Probanden der Referenzgruppe konnten über die Ambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU, Campus Großhadern rekrutiert werden. Häufig handelte es sich dabei um die gesunden Ehepartner der Patienten. Es wurde von allen Kontrollpersonen eine Anamnese erhoben und eine orientierende neurologische und internistische Untersuchung durchgeführt.

Die Rekrutierung der Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom verlief weitgehend über die Ambulanz für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU, Campus Großhadern. Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand gängiger Bewertungsskalen, wie der Unified Parkinson's Disease Rating Scale und der modifizierten Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr eingeschätzt (siehe Kapitel 3.1). Es wurden dabei besonders die Aspekte der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, die sich auf die posturale Instabilität, sowie auf den Gang und die Haltung des Patienten beziehen (PIGD-Score), berücksichtigt.

Die Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese konnten durch eine Kooperation mit dem Interdisziplinären Palliativzentrum der LMU, Campus Großhadern für die Studie gewonnen werden. Der Erkrankungsgrad der teilnehmenden Personen wurde anhand gängiger Bewertungsskalen eingeschätzt. Dabei wurden allgemeine, für Parkinson-Syndrome anwendbare, Bewertungsmethoden wie die Unified Parkinson's Disease Rating Scale verwendet. Es wurde ebenfalls die modifizierte Form der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, wie bereits bei der Probandengruppe IPS, eingesetzt. Um speziell den Schweregrad der progressiven supranukleären Blickparese besser einschätzen und klassifizieren zu können, wurden zum Einen die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale erhoben und zum Anderen das Progressive Supranuclear Palsy Staging System angewandt. Um die Sturzgefährdung der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese gesondert beurteilen zu können, wurde diese anhand der Berg Balance Scale klassifiziert (siehe Kapitel 3.1).

Verwendete Beurteilungsverfahren

Um den Schweregrad der Erkrankung bei den teilnehmenden Probanden besser klassifizieren zu können, wurden gängige Bewertungsskalen angewendet. Diese werden im folgenden Teil dargestellt.

Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Der Schweregrad der Parkinson-Erkrankung kann durch die Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967) (siehe Tabelle 3.2) festgelegt werden. Diese Einteilung beschreibt die Schwere der auftretenden Symptome.

Stadium	Erkrankungsgrad
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung; leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
4	Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe Gehen und Stehen
5	ohne Hilfe auf Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig

Tabelle 3.2.: Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr 1967)

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Mit der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ist es möglich, den aktuellen Schweregrad der Parkinson-Erkrankung durch Befragung des Patienten festzustellen (Fahn et al. 1987). Gleichzeitig kann durch mehrmaliges Erheben des Scores ein Langzeitverlauf der Erkrankung beschrieben werden. Die UPDRS besteht aus mehreren Teilen (siehe Tabelle 3.3), die ein möglichst umfassendes Bild des Patienten widerspiegeln sollen.

In jedem Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale werden mehrere Inhalte untersucht und diese mit Punkten von null bis vier bewertet (siehe Tabelle 3.3). Dabei stellen null Punkte keine Behinderung dar, vier Punkte die maximale Behinderung (siehe Anhang D.1).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die von der International Parkinson and Movement Disorders Society überarbeitete Version des Teil III des Fragebogens verwendet (Goetz et al. 2007). Dabei gehen die motorischen Fähigkeiten aller untersuchten Körperteile einzeln in die Bewertung ein, so dass bei einer maximalen Behinderung 132 Punkte erreicht werden können.

Um die posturale Instabilität anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale bewerten zu können, wird der Postural Instability and Gait Disability Score (PIGD-Score) gebildet (Kerr et al. 2010). Dieser besteht aus der Summe mehrerer Aspekte

	Inhalt	max. Punktzahl
UPDRS Teil I	kognitive Funktionen Verhalten Stimmung	16 Punkte
UPDRS Teil II	Aktivitäten des tägl. Lebens	52 Punkte
UPDRS Teil III	motorische Fähigkeiten	108 Punkte
UPDRS mod. Teil III	mod. motorische Fähigkeiten	132 Punkte
UPDRS Teil IV	Komplikationen der medikamentöser Therapie (nicht bestimmt)	23 Punkte
PIGD	Teil I: Fallen (unabhäng. Freezing) Freezing b. Gehen Gehen Teil III: Aufstehen v. Stuhl Haltung Gang Haltungsstabilität	28 Punkte

Tabelle 3.3.: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Fahn et al. 1987) mit modifiziertem Teil III (Goetz et al. 2007)

der Teile I und III der UPDRS (Teil I: 13.–15.; Teil III: 27.–30.), die sich mit dem Gleichgewicht und Gang des Patienten auseinandersetzen (siehe Tabelle 3.3).

Berg Balance Scale

Die Berg Balance Scale (BBS) (Berg et al. 1989) wurde als objektiver klinischer Test zur Überprüfung des Gleichgewichts und der Sturzgefährdung bei älteren Patienten entwickelt. Dabei werden alltägliche Situationen, wie beispielsweise das Stehen oder Sitzen ohne Unterstützung, anhand vorgegebener Skalen bewertet (siehe Tabelle 3.4).

Die Berg Balance Scale besteht aus insgesamt 14 Aufgaben, die jeweils eine alltägliche Situation darstellen, in der das Gleichgewicht des Patienten gefordert wird. Jede Aufgabe kann mit höchstens vier Punkten bewertet werden, wenn die Durchführung ist ohne Hilfe möglich ist. Bei nicht Erfüllung der Aufgabe oder Erfüllung nur mit maximaler Hilfe können keine, also null, Punkte vergeben werden (siehe Anhang D.2).

	Kurztitel der Aufgabe
1	Vom Sitzen zum Stehen
2	Stehen ohne Unterstützung
3	Sitzen ohne Unterstützung
4	Vom Stehen zum Sitzen
5	Transfers
6	Stehen mit geschlossenen Augen
7	Stehen mit Füßen dicht nebeneinander (enger Fußstand)
8	Mit ausgestrecktem Arm nach vorne reichen
9	Gegenstand vom Boden aufheben
10	Sich umdrehen, um nach hinten zu schauen
11	Sich um 360° drehen
12	Abwechselnd die Füße auf eine Fußbank/ Stufe stellen
13	Stehen mit einem Fuß vor dem anderen (Tandemstand)
14	Auf einem Bein stehen (Einbeinstand)

Tabelle 3.4.: Berg Balance Scale, deutsche Version (Scherfer et al. 2006) (siehe Anhang D.2)

Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale

Die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSP-RS) wurde zur umfangreichen Abschätzung des Schweregrades der progressiven supranukleären Blickparese entwickelt (Golbe und Ohman-Strickland 2007). Vor allem die bei der progressiven supranukleären Blickparese typischen Krankheitsaspekte, wie beispielsweise der Verlust des Gleichgewichts oder die fehlenden Augenbewegungen, werden untersucht.

Es werden insgesamt 28 Aspekte aus sechs verschiedenen Bereichen (siehe Tabelle 3.5) durch Untersuchung und Befragung des Patienten evaluiert. Die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale kann zur Verfolgung von Langzeitverläufen bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese verwendet werden.

Progressive Supranuclear Palsy Staging System

Mit Hilfe des Progressive Supranuclear Palsy Staging System sollen Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese anhand des Gangbildes und der Gleichgewichtsfunktion klassifiziert werden. Das PSP Staging System (siehe Tabelle 3.6) wurde im Rahmen dieser Arbeit in der englischen Originalfassung nach Golbe et al. (1997) verwendet.

3. METHODIK

Inhalt	Anzahl der Aspekte	mögl. Punktzahl
Aktivitäten des tägl. Lebens	7	0-24
Verhalten	4	0-16
Dysarthrie/ Dysphagie	2	0-8
Augenmotorik	4	0-16
Motorik der Extremitäten	6	0-16
Gang/ Kleinhirn	5	0-20
		max. 100

Tabelle 3.5.: Die Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale
(Golbe und Ohman-Strickland 2007) (siehe Anhang D.3).

1	Gait and stability are normal or equivocal
2	Gait is abnormal but stable, requiring only 1-2 steps back on pull test
3	Would fall or retropulse on pull test; may require cane or intermittent assistance
4	Can walk only with walker or continuous assistance
5	No useful gait, but may be able to remain standing unassisted or transfer between chair and bed.

(Ignore any inability to stand up from the seated position)

Tabelle 3.6.: Das Progressive Supranuclear Palsy Staging System zur Klassifizierung des Patienten anhand des Gangbildes und des Pull-Tests
(Golbe und Medical Advisory Board of the Society for PSP 1997).

3.2. Studienaufbau

Im Weiteren werden die technischen Versuchskomponenten sowie der technische Aufbau des Messplatzes beschrieben. Die Untersuchung der Standkontrolle wurde in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU, Campus Großhadern durchgeführt und die dazu verwendeten technischen Geräte wurden ebenfalls von der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU, Campus Großhadern zur Verfügung gestellt.

3.2.1. Versuchskomponenten

Im Folgenden werden die zur Messung der Gleichgewichtsaktivität benötigten Komponenten beschrieben.

Kippplattform

Um die Standkontrolle bei den Probanden untersuchen zu können, wurde einerseits der Stand bei unbewegtem Untergrund gemessen, andererseits wurden Gleichgewichtsreaktionen der Probanden durch Bewegung des Untergrundes provoziert. Dazu

wurde eine Plattform der Firma Toennis¹ mit einer arretierbaren Standfläche eingesetzt, welche in anterior-posteriorer (a.-p.) Kipprichtung bewegt werden kann (siehe Abbildung 3.1). Die Drehachse der Plattform in a.p.-Richtung entsprach dabei der Achse des oberen Sprunggelenks einer aufrecht auf der Standfläche stehenden Person. Die Kippwinkel waren im Bereich von $\pm 0,25^\circ$ bis $\pm 5,0^\circ$ frei wählbar. Die Größe der Standfläche der Plattform betrug 38 cm \times 58 cm. Diese Fläche beinhaltete eine Kraftmesseinheit, so dass die Verschiebung des mittleren Druckpunktes unter den Fußsohlen des Probanden (engl. center of pressure, COP) ermittelt werden konnte.

Mit einem Plattformsteuerungsgerät, ebenfalls der Firma Toennies, konnte die Plattform betrieben und geeicht werden. Das Steuerungsgerät wurde durch eine A/D-Wandlerkarte mit einem Personalcomputer verbunden. Dadurch konnten digital generierte Kippimpulse an die Plattform weitergegeben und der Kippvorgang gestartet werden.



Abbildung 3.1.: Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Kippplattform.

¹Fa. Toennies, Freiburg i. Breisgau, Deutschland

3D Ultraschallbewegungsanalyse

Der Stand des Probanden wurde während der Untersuchung durch ein zebris² Messsystem CMS20S dreidimensional in Echtzeit aufgezeichnet.

Das zebris² Messsystem besteht aus einer Messeinheit und acht Ultraschallmarkern, welche am Probanden angebracht wurden. Alle Einzelkomponenten wurden mit dem Grundgerät CMS20S verbunden, das zur Datenaufzeichnung mit einem Personalcomputer verbunden wurde (siehe Abbildung 3.2). Zusätzlich wurden die analogen Signale der Kippplattform, wie die Position der Platte oder die Druckverteilung auf der Standfläche vom Grundgerät aufgezeichnet.

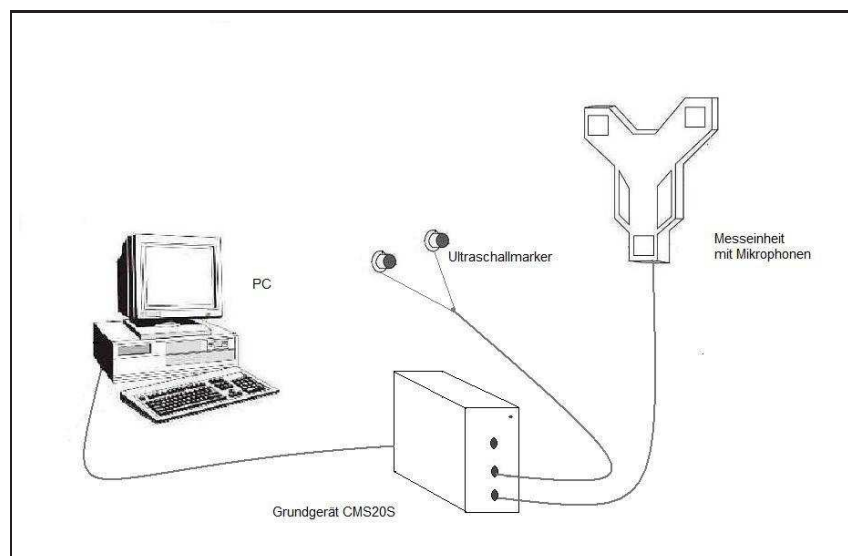


Abbildung 3.2.: Alle Komponenten (Messeinheit mit Mikrofonen, Ultraschallmarker) des Systems zur 3D Ultraschallbewegungsanalyse werden mit dem Grundgerät CMS20S verbunden. Dieses ist über eine USB-Schnittstelle mit einem PC verbunden.

Das Messprinzip der dreidimensionalen Echtzeit-Bewegungsanalyse beruht auf der Laufzeitbestimmung von Ultraschallimpulsen. Die Schallimpulse werden dabei von den Markern abgegeben und durch die Mikrofone der Messeinheit wiederum aufgefangen (siehe Abbildung 3.3). Die genaue Position der Marker im Raum wird dann durch Triangulation ermittelt. Die Messrate des Systems beläuft sich dabei insgesamt 300 Schallimpulse pro Sekunde. Damit kann eine durchschnittliche Impulsrate eines Markers von 37,5 Hz verarbeitet werden. Es können somit alle Bewegungen der Marker zeitsynchron erfasst und abgebildet werden.

²zebris Medical GmbH (Isny i. Allgäu, Deutschland)

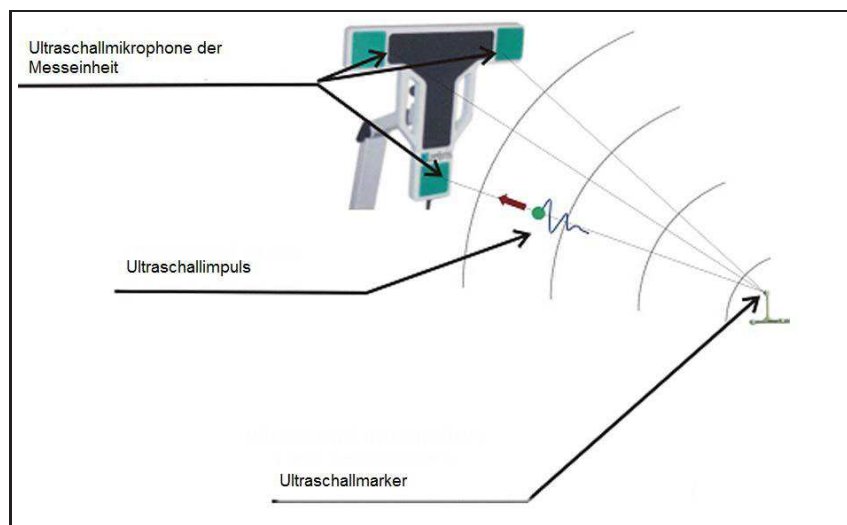


Abbildung 3.3.: Das Messverfahren der zebris² 3D Ultraschallbewegungsanalyse (zebris Medical GmbH 2010).

Anbringung der Ultraschallmarker

Der Proband befand sich während der Untersuchung aufrecht stehend auf der Kippplattform. Es wurden acht Ultraschallmarker dorsal am Probanden angebracht. Die von den Markern abgegebenen Ultraschallsignale wurden dann von der zebris² Messeinheit aufgefangen. Die Messeinheit stand dafür auf einem Stativ hinter dem Probanden. Um möglichst den gesamten Körper des Probanden erfassen zu können, wurden die Messmarker an prominenten Stellen angebracht (siehe Abbildung 3.4). Dabei wurden drei der Ultraschallmarker am Kopf (Marker 1-3), drei am Rumpf (Marker 4-6) und zwei (Marker 7 und 8) an den Beinen des Probanden angebracht (siehe Tabelle 3.7).

Marker	Position des Markers
Marker 1	Ohr links
Marker 2	Hinterkopf mittig
Marker 3	Ohr rechts
Marker 4	Schulterblatt links
Marker 5	Schulterblatt rechts
Marker 6	lumbosakraler Übergang (Wirbel L5/S1)
Marker 7	Oberschenkel links ($\approx 7\text{cm}$ oberhalb der Fossa poplitea)
Marker 8	Oberschenkel rechts ($\approx 7\text{cm}$ oberhalb der Fossa poplitea)

Tabelle 3.7.: Position der Ultraschallmarker am Probanden (dorsal)

Die Marker 1-3 wurden mit Hilfe eines handelsüblichen Kopfhörers am Kopf des Probanden fixiert (siehe Abbildung 3.5.1). Am Rumpf des Probanden wurden die Marker 4 und 5 auf Höhe der Schulterblätter durch eine Kunststoffleiste an ei-

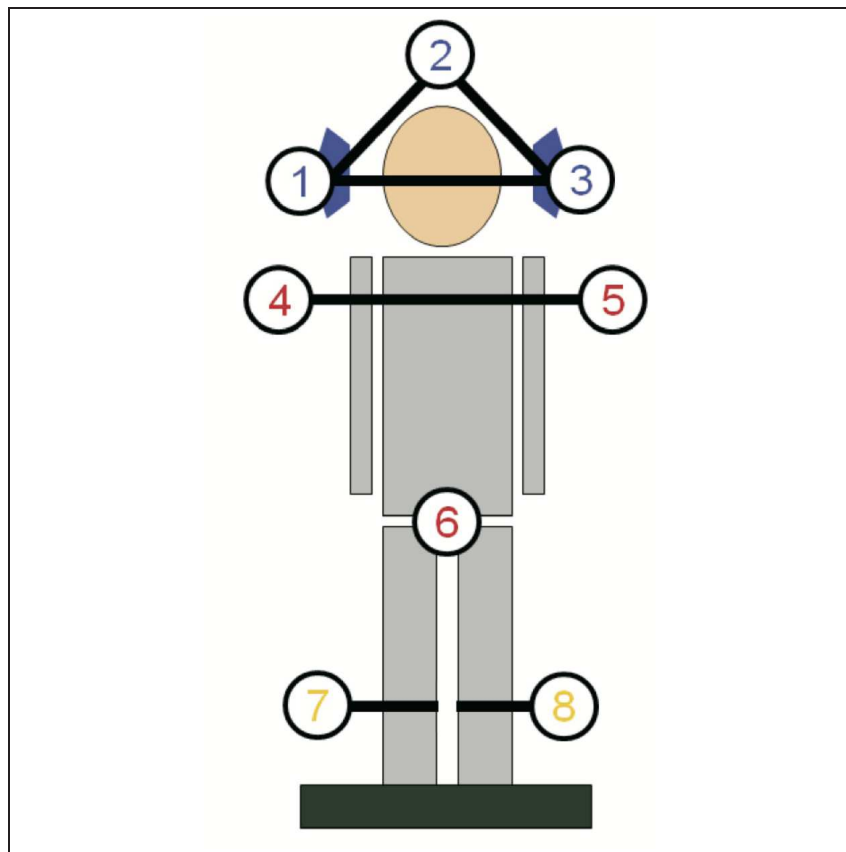


Abbildung 3.4.: Schematische Darstellung der Ultraschallmarker am Probanden.

nem Rucksack (siehe Abbildung 3.5.2) angebracht. Der Marker 6 am lumbosakralen Übergang wurde durch einen Klettverschluss an einem Gürtel mittig fixiert (siehe Abbildung 3.5.3). Die Marker 7 und 8 wurden an Metallwinkeln jeweils links und rechts etwa sieben Zentimeter oberhalb der Fossa poplitea durch Gummibänder am Probanden positioniert (siehe Abbildung 3.5.4).

Aufbau des Messplatzes

Der Aufbau des Messplatzes bestand aus der Kippplattform mit Steuerungsgerät (siehe Kapitel 3.2.1), dem zebris² Aufzeichnungssystem (siehe Kapitel 3.2.1) und einem Personalcomputer (siehe Abbildung 3.6).

Die zur Simulation des Untergrundes verwendete Kippplattform mit Steuerungsgerät wurde sowohl mit dem zebris² Grundgerät CMS20S, als auch über USB mit dem Personalcomputer verbunden. Die digital am Computer generierten Kippimpulse wurden mit Hilfe einer A/D-Wandlerkarte in analoge Spannungssignale umgewandelt, so dass die Impulse von dem Plattformsteuerungsgerät verarbeitet werden konnten. Die Gesamtamplitude des Kippstimulus in Volt entspricht dabei dem maximalen Auslenkungswinkel der Kippplattform in Grad. Die Ansteuerung der



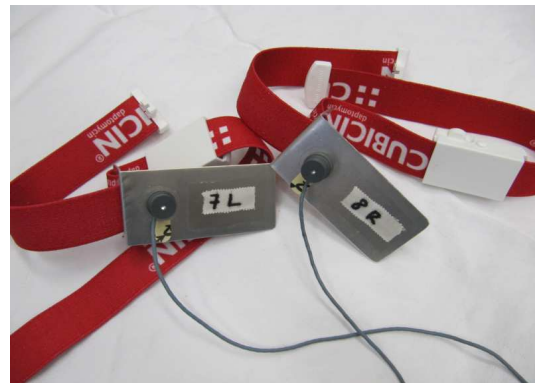
3.5.1: Marker 1 bis 3



3.5.2: Marker 4 und 5



3.5.3: Marker 6



3.5.4: Marker 7 und 8

Abbildung 3.5.: Hilfsmittel zur Anbringung der Ultraschallmarker

Plattform erfolgte durch das Computerprogramm MATLAB 7.5.0 (R2007b)³. Als einziger Eingabeparameter konnte der maximale Auslenkungswinkel der Plattform im Bereich von $\pm 0,25^\circ$ bis $\pm 5,0^\circ$ variiert werden. Durch die zusätzliche Verbindung des Plattformsteuerungsgerät mit dem zebris² Messsystem konnten auch die tatsächlichen Bewegungen der Plattform aufgezeichnet werden. Somit konnten die Ausgleichsbewegungen des Probanden und die Bewegungen der Kippplattform zeitsynchron erfasst werden.

3.2.2. Versuchsaufbau

Um den Stand der Probanden zu untersuchen wurden Messungen der Gleichgewichtsreaktionen in aufrechtem Stand bei unbewegtem und bewegtem Untergrund durchgeführt.

³The MathWorks, Inc. (Natick, USA)

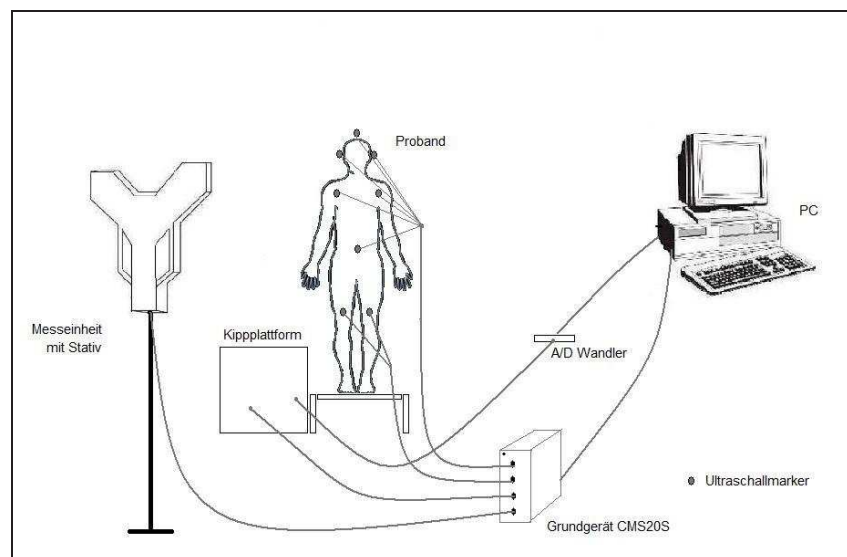


Abbildung 3.6.: Schematischer Aufbau des Versuches zur Messung der Gleichgewichtsreaktionen

Zu Beginn des jeweiligen Messzyklus wurde der Proband gebeten, möglichst aufrecht auf der Kippplattform zu stehen, beide Füße mit einem Abstand von etwa 15 cm parallel nebeneinander zu platzieren und geradeaus zu blicken. Zu Beginn und zum Ende jedes jeweiligen Messzyklus wurde der aufrechten Stand des Probanden bei unbewegter Plattform und somit auf festem, unbewegtem Untergrund für 30 Sekunden aufgezeichnet. Zwischen diesen Sequenzen wurde die Plattform mit einem frei wählbaren absoluten Maximalwinkel für 60 Sekunden bewegt, so dass die Standkontrolle bei bewegtem Untergrund aufgezeichnet werden konnte. Ein einzelner Messzyklus dauerte somit insgesamt 120 Sekunden und wurde bei jedem Probanden zweimal, jeweils unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ durchgeführt. Diese Messreihen, jeweils bestehend aus den oben genannten Messzyklen, wurden für verschiedene Maximalauslenkungen der Plattform wiederholt.

Zur Sicherheit des Probanden waren immer mindestens zwei qualifizierte Personen anwesend, die, wenn nötig, Hilfestellung leisten konnten. Dadurch konnte das Sturzrisiko während der Studienteilnahme minimiert werden. Vor Beginn jeder Messung wurde dem Probanden der Versuchsablauf genau erklärt.

Standuntersuchung bei unbewegtem Untergrund

Während der Untersuchung der Standkontrolle auf festem, unbewegtem Untergrund wurde der Proband gebeten, sich aufrecht mit Blickrichtung geradeaus auf die Messplattform zu stellen. Die kleinen Körperschwankungen des Probanden, das sogenannte Spontanschwanken, wurde mittels des zebri² Messsystem dreidimensional im Raum aufgezeichnet. Zudem wurde durch die Plattform selbst die Verteilung

des Druckzentrums (COP) aufgezeichnet. Das spontane Körperschwanken des Probanden wurde jeweils für zweimal 30 Sekunden unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ (AO) und „Augen geschlossen“ (AG), also sowohl mit und als auch ohne visuelle Information, aufgezeichnet und untersucht.

Standuntersuchung bei bewegtem Untergrund

Für die Untersuchung der Standkontrolle bei bewegtem Untergrund wurde die Kippplattform für 60 Sekunden in a.p.-Richtung ausgelenkt.

Zur Plattformauslenkung wurde ein für den Probanden schwer vorhersehbarer Stimulus gewählt, um Gewöhnungseffekte zu minimieren bzw. zu verhindern. Dazu wurde ein pseudorandomisierter Kippstimulus basierend auf einer PRT-Zahlensequenz (engl. pseudorandom ternary sequence (PRTS) of numbers) verwendet (Peterka 2002). Ein vollständiger Durchgang des PRT-Stimulus dauerte 20 Sekunden, so dass dieser pro 60 Sekunden-Messzyklus dreimal wiederholt wurde (siehe Abbildung 3.7). Das für die Plattformauslenkung verwendete Frequenzspektrum beinhaltete insgesamt 11 Frequenzen von 0,05 Hz bis 2,2 Hz (0,05; 0,15; 0,3; 0,4; 0,55; 0,7; 0,9; 1,1; 1,35; 1,75 und 2,2 Hz). Der maximale Auslenkungswinkel der Plattform pro Messzyklus betrug peak-to-peak $0,5^\circ$ oder $1,0^\circ$.

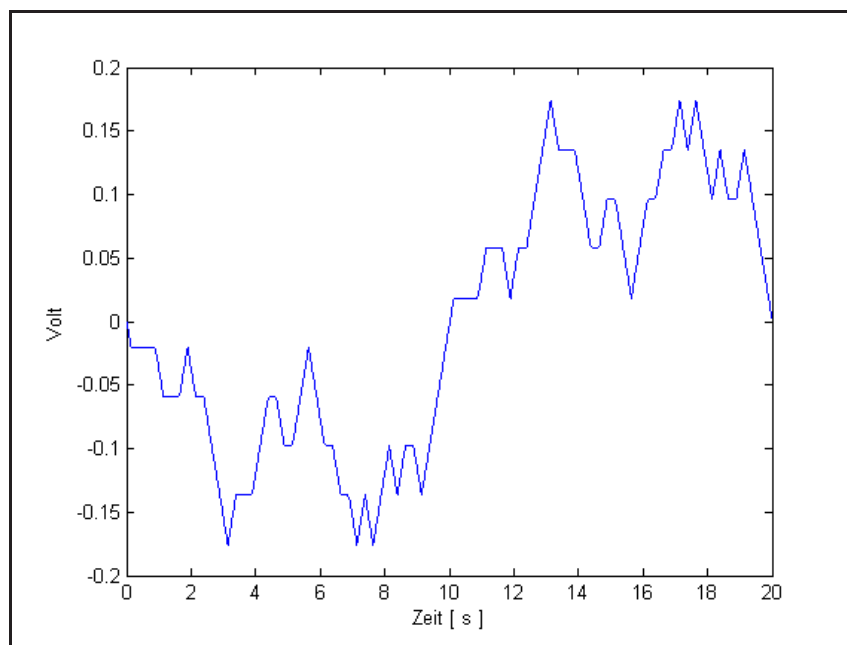


Abbildung 3.7.: Bei diesem Stimulus basierend auf einer pseudorandom ternary sequence of numbers, handelt es sich um eine berechnete Zahlensequenz mit pseudozufälligem Charakter (Peterka 2002).

3.3. Datenauswertung

Die Datenerfassung erfolgte ebenso wie Plattformsteuerung über das Computerprogramm MATLAB 7.5.0 (R2007b)³. Die erfassten Messdaten wurden auf einer Festplatte eines Personalcomputers gespeichert. Die Datenauswertung wurde zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt.

3.3.1. Messparameter

Durch das zebris² 3D Ultraschallmesssystem konnten die Positionen der am Probanden angebrachten Ultraschallmarker zeitsynchron und relativ zum Messsystem aufgezeichnet werden. Als Referenzwerte zur Berechnung der absoluten Raumkoordinaten wurden neben anthropometrischer Daten wie Größe und Gewicht des Probanden auch der Abstand des Marker 8 (Oberschenkel rechts) zur Plattform erhoben.

Es wurden die Positionen und Bewegungen des oberen Körpersegmentes (OKS) bestehend aus den Markern 1-3 am Kopf und Marker 4 und 5 an den Schultern ebenso aufgezeichnet, wie die des unteren Körpersegmentes (UKS) bestehend aus den Markern 6 an der Hüfte und den Markern 7 und 8 oberhalb beider Knie (siehe Abbildung 3.8). Zudem wurde die Druckverschiebung des Körperschwerpunktes COP [cm] auf der Bodenplatte der Plattform gemessen. Die tatsächliche Plattformauslenkung wurde ebenso wie das Steuerungssignal des Kippstimulus aufgezeichnet.

Die Plattform wurde durch die verwendeten Kippreize nur in a.-p. Richtung ausgelenkt. Die Drehachse entsprach dem oberen Sprunggelenk des Probanden (siehe Kapitel 3.2.1).

3.3.2. Simulationsmodell der menschlichen Standkontrolle

Um im Rahmen dieser Arbeit ausgewählte Parameter der posturalen Stabilisierung genauer untersuchen zu können, wurde ein bereits etabliertes Simulationsmodell der menschlichen Standkontrolle (Maurer und Peterka 2005, Peterka 2002) verwendet.

Das Simulationsmodell wird im Folgenden näher erläutert und zeigt eine vereinfachte Darstellung der Regelkreise, die zur Stabilisierung des aufrechten Standes benötigt werden (siehe Abbildung 3.9). Es kommt sehr vereinfacht zur Erfassung einer Abweichung des Körpers von der aufrechten Stand- bzw. Referenzposition durch ein sensorisches System. Es wird dann an die beteiligte Muskulatur der Impuls zur Korrekturbewegung gegeben, um die Abweichung von der Referenzposition, also das Fehlersignal, auszugleichen.

Der menschliche Körper wird in diesem Simulationsmodell als umgekehrtes Pendel dargestellt. Es konnte von Horak und Nashner (1986) gezeigt werden, dass posturale Ausgleichsbewegungen auf Störreize in a.p.-Richtung unter bestimmten Voraussetzungen vor allem auf Sprunggelenkebene (engl. „ankle strategy“) stattfinden. Dies ist möglich so lange die Störreize klein genug ist und die Standfläche groß und stabil genug ist, ansonsten stehen Ausgleichsbewegungen der Hüftgelenke (engl. „hip

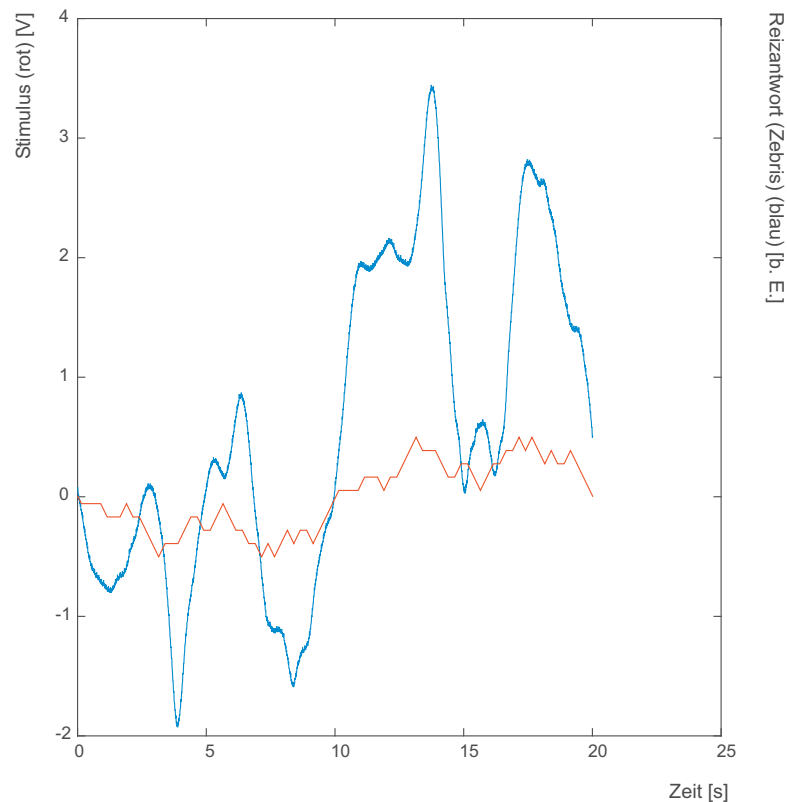


Abbildung 3.8.: Die Abbildung zeigt die unmittelbare Reaktion des unteren Körpersegmentes eines einzelnen Probanden auf einen einzelnen Kippstimulus (20 Sekunden).

strategy“) im Vordergrund (Horak und Nashner 1986). Man geht bei der Modell-darstellung des Körpers also von zwei starren Segmenten aus, die über eine Achse miteinander in Verbindung stehen. Dabei stellen die Füße und der restliche Mo-dellkörper jeweils ein Segment dar, die über die Sprunggelenksachse miteinander verbunden sind. Es konnte in mehreren Studien bestätigt werden, dass diese verein-fachte Darstellung des Körpers als umgekehrtes Pendel zulässig ist (Peterka 2002) (Schweigart und Mergner 2008).

Johansson et al. (1988) konnte zeigen, dass zur Stabilisierung eines umgekehrten Pendels einen Korrekturmechanismus bestehend aus drei Komponenten benötigt wird. Dabei muss der Mechanismus jeweils proportional sein zum Fehlersignal, zum zeitlichen Differential des Fehlersignals sowie zum mathematischen Integral des Feh-lersignals. Einen aus diesen drei Komponenten bestehenden Regler bezeichnet man im Allgemeinen als PID-(Proportional-, Integral-, Differential-) Regler. Für das Si-mulationsmodell stellt der PID-Regler das Verarbeitungssystem des Fehlersignals und den Impulsgeber der Korrekturbewegung im Sinne einer neuronalen Kontrollein-heit dar. Der PID-Regler entspricht dabei der regulierenden Aktivität des zentralen Nervensystems auf externe Gleichgewichtsreize (Nishihori et al. 2012).

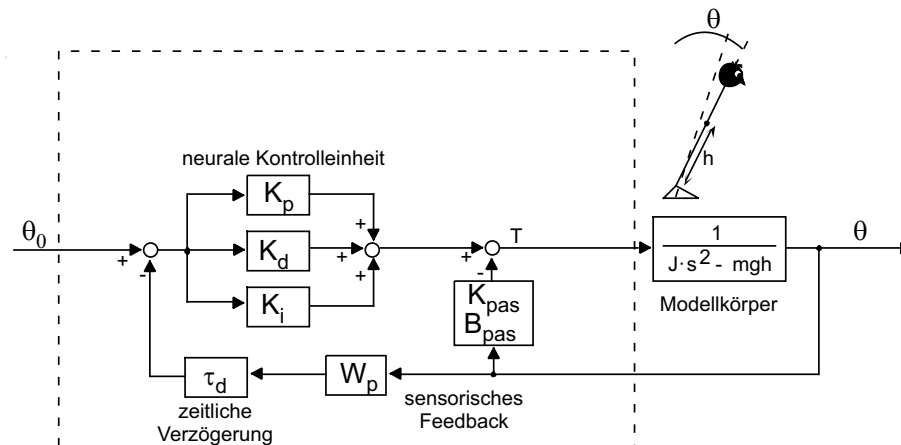


Abbildung 3.9.: Die Abbildung zeigt sehr vereinfacht ein Simulationsmodell mit Feedback-Regelkreis zur menschlichen Standkontrolle. Es kommt zur Erfassung einer Abweichung des Körpers von der aufrechten Standposition durch ein sensorisches System W_p . Diese wird mit einer zeitlichen Verzögerung (τ_d) an den PID-Regler, die neurale Kontrolleinheit, weitergegeben. Es wird dann an die beteiligte Muskulatur den Impuls zur Korrekturbewegung T_c gegeben um die Abweichung von der Referenzposition, also das Fehlersignal, auszugleichen.

Charakteristisch für die Kontrolle des aufrechten Standes des Menschen sind kontinuierliche, sehr kleine Schwingungen um die optimale Gleichgewichtsposition (Prieto et al. 1996). Diese Abweichungen gehen dabei als Störbewegung (T_d) in das Simulationsmodell mit ein und werden als Tiefpass gefiltertes Gaußsches Rauschen dargestellt.

Im Simulationsmodell entspricht das Eingangssignal θ_0 einer Bewegung des Modellkörpers um die Sprunggelenksachse. Durch ein sensorisches System wird eine abweichende Bewegung des Modellkörpers erfasst und mit einer zeitlichen Verzögerung (τ_d) an den PID-Regler, also an die neurale Kontrolleinheit, weitergegeben. In einer einfachen Näherung kann angenommen werden, dass das sensorische System (W_p) einen genauen Messwert der Bewegung angibt.

Die Bewegung des Modellkörpers besteht zudem aus zwei Komponenten, einerseits aus der Störbewegung (T_d), andererseits aus der Korrekturbewegung (T_c) um den Modellkörper zurück in die Referenzposition zu bringen. Die Korrekturbewegung wiederum besteht ebenfalls aus der Summe der aktiven Bewegung des Modellkörpers (T_a) sowie den passiven mechanischen Eigenschaften des Modellkörpers (T_p) wie der passiven Steifheit (K_{pas}) und Dämpfung (B_{pas}) der Gelenksachse. Im Rahmen dieses Simulationsmodells kann die Korrekturbewegung mit der aktiven Bewegung der Modellkörpers, die durch den PID-Regler generiert wird, gleichgesetzt werden ($T_c = T_a$).

Das Ausgangssignal θ des Simulationsmodell ist einerseits der Auslenkungswinkel des Modellkörpers und die Verschiebung des COP des Modellkörpers und entspricht somit der posturalen Kompensationsbewegung.

3.3.3. Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde mithilfe einer bereits bestehenden Software in der Programmierungsumgebung des Computerprogramms MATLAB 7.5.0 (R2007b)³ durchgeführt.

Im Allgemeinen lassen sich die Gleichgewichtsreaktionen über die Strecke, die Geschwindigkeit sowie die Frequenz ihrer Auslenkung bzw. der COP-Verschiebung von der Referenzposition beschreiben. Ebenfalls können die Gleichgewichtsreaktionen, insbesondere auf die externe Plattformkipfung, durch einen Verstärkungsfaktor (engl. gain) und eine zeitliche Verzögerung (engl. phase), die aus den Messdaten ermittelt wurden, charakterisiert werden (Maurer et al. 2006).

Es wird im Folgenden auf mehrere verwendete Parameter der Messdaten, sowie Parameter des Simulationsmodell eingegangen, die als gängige Parameter um Gleichgewichtsreaktion verwendet werden (Maurer und Peterka 2005).

Zudem wurden die erhobenen Messdaten mit dem Simulationsmodells der menschlichen Standkontrolle (siehe Kapitel 3.3.2) nachgebildet. Dazu wurde das Simulationsmodell so optimiert, dass die simulierte Standkontrolle den erhobenen Messdaten innerhalb einer Standardabweichung entsprach (Maurer und Peterka 2005). Dabei wurden Modellparameter wie die Konstanten der neuralen Kontrolleinheit (PID-Regler), die mechanischen Eigenschaften des Modellkörpers sowie das sensorische System und die zeitliche Verzögerung des PID-Reglers untersucht (siehe Tabelle 3.8).

Die Parameter wurden einerseits für die einzelnen Probanden und andererseits als Durchschnittswerte für die einzelnen Gruppen ermittelt.

	Beschreibung	Einheit
MD	mittlere Strecke	mm
RMS	quadratischer Mittelwert der Strecke	mm
MV	mittlere Geschwindigkeit	mm/s
MFREQ	mittlere Frequenz	Hz
K_p	Konstante des proportionalen Anteils d. PID-Reglers	Nm·deg ⁻¹
K_i	Konstante des integrativen Anteils d. PID-Reglers	Nm·s ⁻¹ ·deg ⁻¹
K_d	Konstante des differentialen Anteils d. PID-Reglers	Nm·s·deg ⁻¹
W_p	Wichtungsfaktor des sensorischen Systems	1
τ_d	zeitliche Verzögerung d. neuralen Kontrolleinheit	s
K_{pas}	passive Steifheit d. Modellkörpers	Nm·deg ⁻¹
B_{pas}	passive Dämpfung d. Modellkörpers	Nm·s·deg ⁻¹

Tabelle 3.8.: verwendete Parameter zur Charakterisierung der Gleichgewichtsreaktionen

Im Rahmen der Datenerfassung wurden einerseits die Verschiebung des COP in a.p.-Richtung sowie in medio-lateraler (m.l.) Richtung aufgezeichnet. Andererseits wurden sowohl jeweils die Winkelauslenkung als auch die translationale, also lineare Auslenkung des oberen (OKS) und unteren (UKS) Körpersegments ebenfalls in a.p.- und m.l.- Richtung erfasst. Zudem war es durch die Erhebung der anthropometrischen Daten der Probanden möglich, den Massenschwerpunkt des Körpers (engl.

center of mass, COM) rechnerisch anzunähern (Winter 1990). Die erfassten Daten wurden dabei jeweils über die Zeit gemittelt.

Um die Strecke der Gleichgewichtsreaktion zu beschreiben wurden als Parameter die mittlere Strecke (engl. mean distance, MD), sowie der quadratische Mittelwert der Strecke (engl. root mean square, RMS) der linearen Auslenkung bzw. der COP-Verschiebung gewählt. Die mittlere Strecke MD stellt die mittlere Abweichung der linearen Auslenkung bzw. COP-Verschiebung von ihrem Mittelwert dar (siehe Gleichung 3.1). Der quadratische Mittelwert RMS entspricht hierbei gleichzeitig der Standardabweichung (SD) der linearen Auslenkung bzw. COP-Verschiebung um die Referenzposition (siehe Gleichung 3.2).

$$MD = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |x_{COP}(i)| \quad (3.1)$$

$$RMS = SD = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [x_{COP}(i)]^2} \quad (3.2)$$

Ein Parameter zur Charakterisierung der Geschwindigkeit der Gleichgewichtsreaktion ist die mittlere Geschwindigkeit (engl. mean velocity, MV) der linearen Auslenkung bzw. der COP-Verschiebung. Dazu wird die Geschwindigkeit der einzelnen linearen Auslenkung bzw. COP-Verschiebung durch Subtraktion zweier aufeinanderfolgender Messpunkte der Auslenkungsstrecke bzw. COP-Strecke und Multiplikation mit der Abtastrate (engl. samplingrate) errechnet (siehe Gleichung 3.3). Die mittlere Geschwindigkeit MV ist dabei der Mittelwert der absoluten Geschwindigkeitswerte der linearen Auslenkung bzw. der COP-Verschiebung (siehe Gleichung 3.4).

$$\dot{x}_{COP}(i) = [x_{COP}(i+1) - x_{COP}(i)] \cdot \frac{n}{T} \quad (3.3)$$

$$MV = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} |\dot{x}_{COP}(i)| \quad (3.4)$$

Die Frequenz der Gleichgewichtsreaktion wurde durch die mittlere Frequenz (engl. mean frequency, MFREQ) der linearen Auslenkung bzw. der COP-Verschiebung beschrieben (siehe Gleichung 3.5). Die mittlere Frequenz MFREQ entspricht dabei einer Sinusschwingung, abgeleitet aus der mittleren Strecke MD und der mittleren Geschwindigkeit MV der linearen Auslenkung bzw. COP-Verschiebung.

$$MFREQ = \frac{MV}{4\sqrt{2}MD} \quad (3.5)$$

Durch eine diskrete Fourieranalyse wurden der Verstärkungsfaktor (gain) und die zeitliche Verzögerung (phase) der Gleichgewichtsreaktion frequenzabhängig für die Winkelauslenkung des unteren und oberen Körpersegments sowie des Massenschwerpunkts ermittelt.

Bei einer diskreten Fourieranalyse werden die ermittelten Messdaten als Summe von Sinuskurven mit festgelegten, sogenannten diskreten, Frequenzen beschrieben. Bei der Durchführung der Fourieranalyse wird jeder der verwendeten Frequenzen ein komplexer Koeffizient zugeordnet. Durch diesen Koeffizienten wird ausgedrückt, mit welcher Amplitude und mit welcher Phasenverschiebung die jeweilige Sinuskurve in der Summe enthalten ist. Die Amplitude der Sinuskurve wird dabei auf den Kippstimulus normiert. Der Quotient der maximalen Winkelauslenkung der Messkurve und des Kippstimulus ergibt den entsprechenden Normierungsfaktor. Diese so normierte Amplitude entspricht dem Verstärkungsfaktor. Aus der Phasenverschiebung der Sinuskurve wird durch eine entsprechende Normierung die zeitliche Verzögerung errechnet. Als Größe für diese Normierung wird die zeitliche Differenz zwischen dem Kippstimulus und der Messkurve verwendet.

Als kondensierte Frequenzen wurden im Rahmen der Datenanalyse die im Kippstimulus vorhandenen Frequenzen verwendet (siehe Kapitel 3.2.2).

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels einer einstufigen Varianzanalyse (ANOVA). Ziel dieser Analyse war zu zeigen, ob sich bei den untersuchten Messparameter signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen nachweisen lassen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Die statistischen Untersuchungen wurden mit JMP^{®4} und Statview^{®5} durchgeführt.

⁴SAS Inc. (Cary, NC, USA)

⁵SAS Inc. (Cary, NC, USA)

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Untersuchung der Standkontrolle bei Patienten mit Erkrankungen aus dem Parkinson-Formenkreis und der gesunden Referenzgruppe dargestellt (siehe Kapitel 3.1).

Die Messdaten wurden von insgesamt 46 Probanden in einem Zeitraum von September 2009 bis November 2010 erhoben und in Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau ausgewertet.

4.1. Spezifizierung des teilnehmenden Probandenkollektivs

Das Probandenkollektiv bestand aus einer Referenzgruppe mit 18 gesunden Kontrollpersonen (NP), 11 Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) sowie aus 17 Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP). Es wurden von allen Probanden Daten wie Alter, Körpergröße, Gewicht, Erkrankungsdauer sowie Erkrankungsschwere erhoben (siehe Anhang B).

Referenzgruppe NP

An der Studie nahmen insgesamt 18 gesunde Probanden (12 weiblich/6 männlich) im Alter von 40 bis 73 ($58,4 \pm 9,3$) Jahren teil (siehe Anhang B.1).

Probandengruppe IPS

Die Probandengruppe IPS bestand aus 11 Personen mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom (3 weiblich/8 männlich) im Alter von 63 bis 73 ($69,1 \pm 3,3$) Jahren und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 132 Monaten (siehe Anhang B.2).

Nach der modifizierten Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr (siehe Kapitel 3.1) konnte die Erkrankungsschwere (durchschnittlich Stadium 2) eingeschätzt werden. Bei der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (siehe Kapitel 3.1) wurden die Summe der Teile I-III (modifizierte Form des Teil III) (durchschnittlich 29,5 Punkte) verwendet. Zusätzlich wurde der PIGD-Score (durchschnittlich 5,6) errechnet.

Probandengruppe PSP

Es nahmen 17 Probanden (11 weiblich/6 männlich) mit einer progressiven supranukleären Blickparese (PSP) im Alter von 60 bis 74 ($67,2 \pm 4,0$) Jahren und einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 11 Monaten (siehe Anhang B.3) teil.

Zur Einschätzung der Erkrankungsschwere wurden allgemeine Bewertungsmethoden wie die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Teil I-mod. III durchschnittlich 28,9 Punkte) verwendet. Es wurde ebenfalls der PIDG-Score (durchschnittlich 8,4 Punkte) eingesetzt. Um speziell den Schweregrad der progressiven supranukleären Blickparese besser einschätzen und klassifizieren zu können, wurden neben der Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (durchschnittlich 27,9 Punkte) (siehe Kapitel 3.1) auch das Progressive Supranuclear Palsy Staging System angewandt (durchschnittlich Stadium 2) (siehe Kapitel 3.1). Um die Sturzgefährdung der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese gesondert beurteilen zu können, wurde diese anhand der Berg Balance Scale (durchschnittlich 47,1 Punkte) klassifiziert (siehe Kapitel 3.1).

	Referenzgruppe NP	Probandengruppe IPS	Probandengruppe PSP
Anzahl der Probanden	18	11	17
⊗ Alter (Jahre)	58,4	69,1	67,2
⊗ Erkrankungsdauer (Monate)	–	132,0	11,1
⊗ Stadium nach Hoehn & Yahr	–	2,3	–
⊗ UPDRS I-mod. III (Punkte)	–	29,5	28,9
⊗ PIDG-Score (Punkte)	–	5,6	8,4
⊗ PSP-RS (Punkte)	–	–	27,9
⊗ PSP-Staging System	–	–	2,0
⊗ Berg-Balance Scale (Punkte)	–	–	47,1

Tabelle 4.1.: Durchschnittliche Daten aller Probandengruppen

4.2. Ergebnisse der Standuntersuchung bei unbewegtem Untergrund

Das sogenannte Spontanschwanken des Probanden, also die unwillkürliche Körperschwankung bei der Standuntersuchung bei unbewegtem Untergrund, wurde über die Strecke, die Geschwindigkeit sowie die Frequenz ihrer Auslenkung bzw. der COP-Verschiebung von der Referenzposition unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ beschrieben (siehe Kapitel 3.3.3).

4.2.1. Streckenabhängige Ergebnisse

Es wurde der quadratische Mittelwert der Strecke (engl. root mean square, RMS) der COP-Verschiebung sowie der linearen Auslenkung der beiden Körpersegmente ausgewählt, um die streckenabhängigen Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen aufzuzeigen.

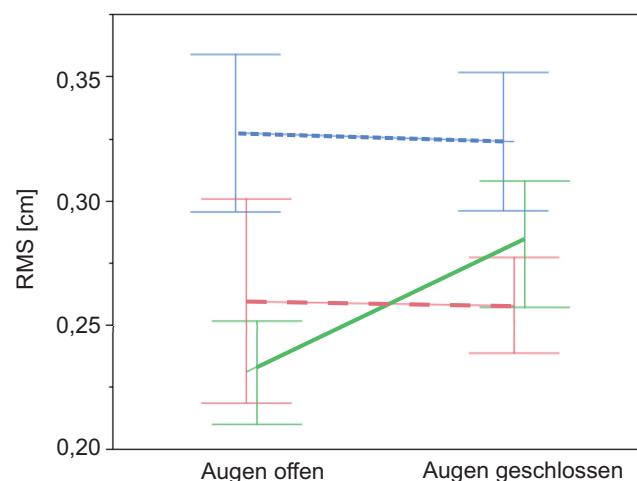


Abbildung 4.1.: Die Abbildung zeigt den quadratischen Mittelwert der Strecke der COP-Verschiebung der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

Für den über beide Messbedingungen gemittelten RMS der COP-Verschiebung der verschiedenen Probandengruppen ergaben sich signifikante Zusammenhänge. So war der RMS der COP-Verschiebung der Probanden der Referenzgruppe NP ($0,33 \pm 0,02$ cm; AO: $0,33 \pm 0,03$ cm; AG: $0,33 \pm 0,03$ cm) signifikant größer als der der Probandengruppen IPS ($0,26 \pm 0,02$ cm; AO: $0,26 \pm 0,03$ cm; AG: $0,26 \pm 0,03$ cm) und PSP ($0,26 \pm 0,02$ cm; AO: $0,23 \pm 0,03$ cm; AG: $0,28 \pm 0,03$ cm) ($F = 4,1$, $p = 0,02$) (siehe Abbildung 4.1).

4. ERGEBNISSE

Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den Probandengruppen und den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für den RMS der COP-Verschiebung.

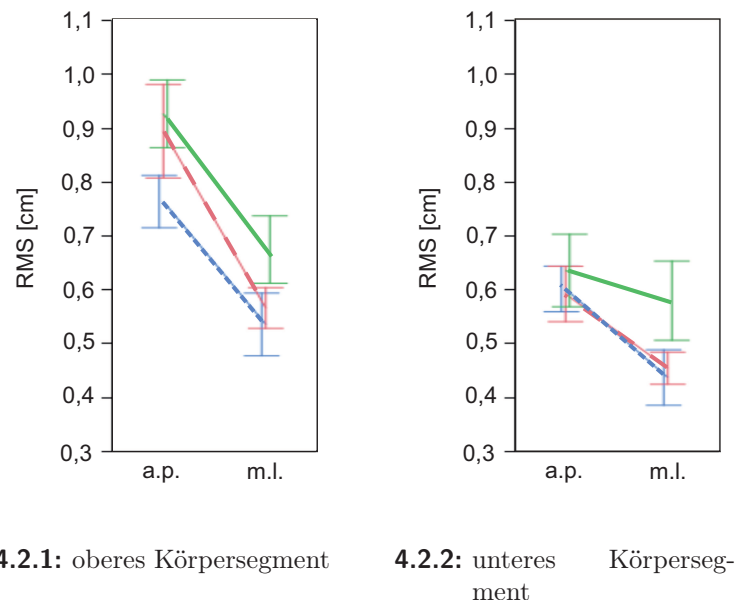
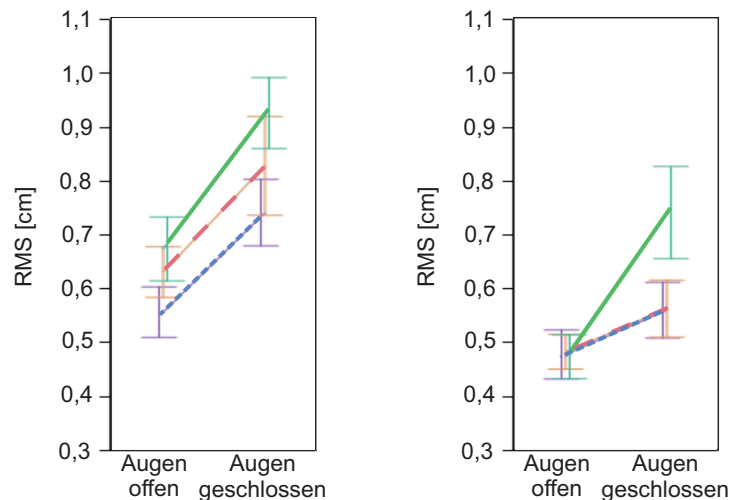


Abbildung 4.2.: Die Abbildung zeigt den quadratischen Mittelwert der Strecke der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegmentes der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) in den Schwankebenen a.p. und m.l..

Der RMS der linearen Auslenkung der Körpersegmente war für die Probandengruppe PSP unter den beiden Messbedingungen sowie für beide Schwankebenen am größten. Die Probandengruppe IPS lag bei beiden Messbedingungen sowie bei der Schwankebene nahe an der Referenzgruppe NP (siehe Abbildungen 4.2 - 4.3).

Beim RMS der linearen Auslenkung des Körpers der Probanden wurden signifikante Zusammenhänge festgestellt. Der RMS der linearen Auslenkung wurde jeweils signifikant beeinflusst von der betrachteten Probandengruppe ($F=5$, $p=0,0073$), den visuellen Messbedingungen ($F=27$, $p<0,0001$), dem betrachteten Körpersegment ($F=26$, $p<0,0001$) und der Schwankebene ($F=32$, $p<0,0001$). Bei der Messbedingung „Augen geschlossen“ ergab sich über alle Probandengruppen hinweg ein größerer RMS der linearen Auslenkung (AO: $0,55\pm0,02$ cm; AG: $0,73\pm0,02$ cm). Auch der RMS der a.p.-Schwankebene war über alle Gruppen hinweg größer, als der in m.l.-Richtung (a.p.: $0,73\pm0,02$ cm; m.l.: $0,54\pm0,02$ cm). Bei der Betrachtung der einzelnen Parameter handelt es sich jeweils um über die entsprechend anderen Parameter gemittelte Mittelwerte des RMS der linearen Auslenkung.

Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den Probandengruppen, dem betrachteten Körpersegment und den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für den RMS der linearen Auslenkung.



4.3.1: oberes Körpersegment

4.3.2: unteres Körpersegment

Abbildung 4.3.: Die Abbildung zeigt den quadratischen Mittelwert der Strecke der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegmentes der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

4.2.2. Geschwindigkeitsabhängige Ergebnisse

Zur Charakterisierung der geschwindigkeitsabhängigen Unterschiede der Gleichgewichtsreaktion zwischen den Probandengruppen wurde die mittlere Geschwindigkeit (engl. mean velocity, MV) der COP-Verschiebung und der linearen Auslenkung der beiden Körpersegmente verwendet.

Die mittlere MV der COP-Verschiebung, gemittelt über beide visuellen Messbedingungen, der Referenzgruppe NP ($0,89 \pm 0,05$ cm/s; AO: $0,77 \pm 0,07$ cm/s; AG: $1,02 \pm 0,07$ cm/s) war signifikant höher als die der Probandengruppen IPS und PSP. Dabei war die MV der Gruppe IPS ($0,65 \pm 0,06$ cm/s; AO: $0,63 \pm 0,09$ cm/s; AG: $0,68 \pm 0,09$ cm/s) signifikant höher als die der Gruppe PSP ($0,46 \pm 0,05$ cm/s; AO: $0,41 \pm 0,07$ cm/s; AG: $0,51 \pm 0,07$ cm/s) ($F = 20$, $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 4.4).

Bei einer Mittelung über alle Probandengruppen hinweg ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der mittleren MV der COP-Verschiebung und der visuellen Messbedingung ($F = 5$, $p = 0,03$). Weitere signifikante Interaktionen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die MV der linearen Auslenkung der Körpersegmente war für die Probandengruppe PSP unter den beiden Messbedingungen sowie für beide Schwankrichtungen tendenziell am geringsten. Die Probandengruppe IPS lag bei beiden Messbedingungen sowie bei der Schwankrichtung tendenziell zwischen der Probandengruppe PSP und der Referenzgruppe NP (siehe Abbildungen 4.5 - 4.6).

4. ERGEBNISSE

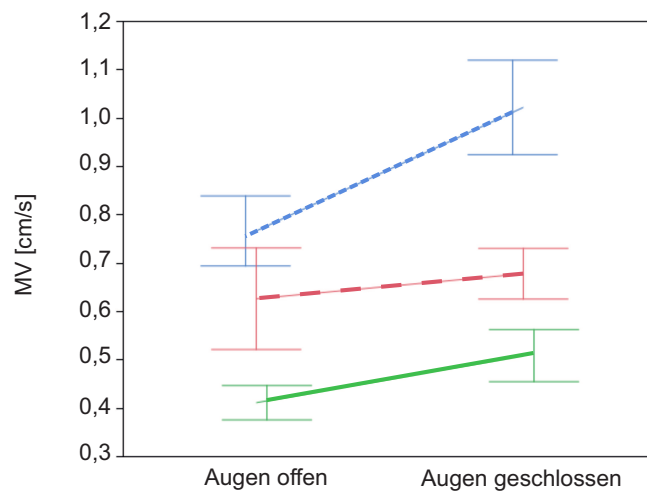
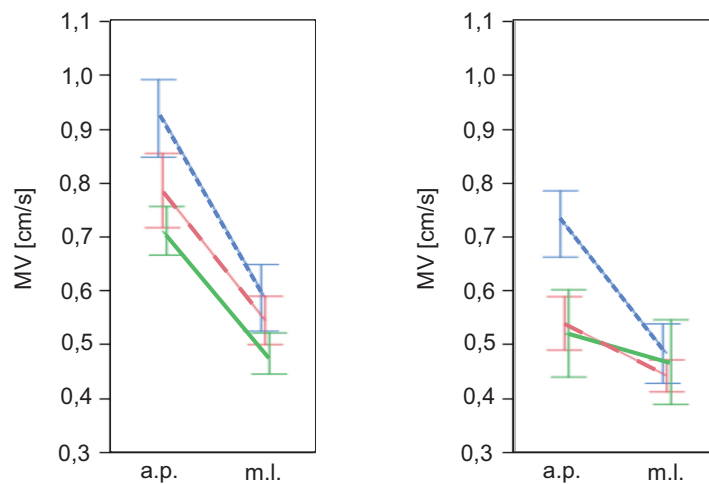


Abbildung 4.4.: Die Abbildung zeigt die mittlere Geschwindigkeit der COP-Verschiebung der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

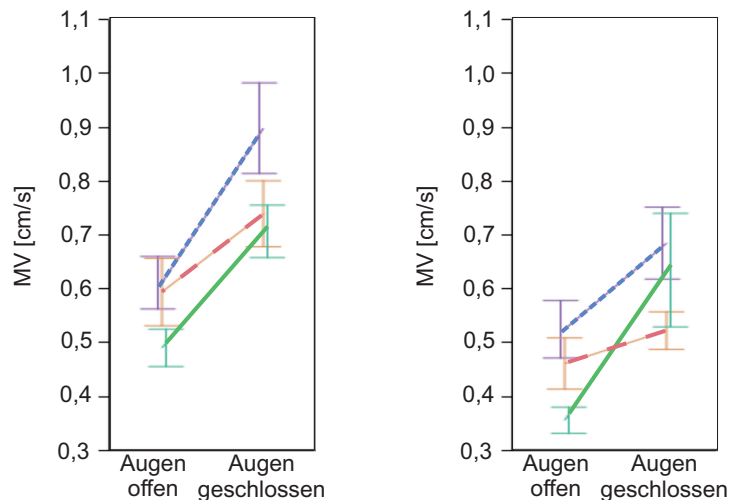


4.5.1: oberes Körpersegment

4.5.2: unteres Körpersegment

Abbildung 4.5.: Die Abbildung zeigt die mittlere Geschwindigkeit der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegmentes der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) in den Schwankrichtungen a.p. und m.l..

Beim der MV der linearen Auslenkung der Körpersegmente wurden signifikante Zusammenhänge festgestellt. Die MV der linearen Auslenkung wurde jeweils signifi-



4.6.1: oberes Körpersegment

4.6.2: unteres Körpersegment

Abbildung 4.6.: Die Abbildung zeigt die mittlere Geschwindigkeit der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegmentes der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

kant beeinflusst von der betrachteten Probandengruppe ($F=6$, $p=0,003$), den visuellen Messbedingungen ($F=28$, $p<0,0001$), dem betrachteten Körpersegment ($F=16$, $p<0,0001$) und der Schwankrichtung ($F=31$, $p<0,0001$). Bei der Messbedingung „Augen geschlossen“ ergab sich über alle Probandengruppen hinweg eine größere MV der linearen Auslenkung (AO: $0,50\pm0,03$ cm/s; AG: $0,69\pm0,03$ cm/s). Auch die MV der a.p.-Schwankrichtung war über alle Gruppen hinweg größer, als der in m.l.-Richtung (a.p.: $0,70\pm0,03$ cm/s; m.l.: $0,50\pm0,03$ cm/s). Bei der Betrachtung der einzelnen Parameter handelt es sich um die über die jeweils anderen Parameter gemittelten Mittelwerte der MV der linearen Auslenkung.

Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den Probandengruppen, dem betrachteten Körpersegment und den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die MV der linearen Auslenkung.

4.2.3. Frequenzabhängige Ergebnisse

Zur Beschreibung der frequenzabhängigen Unterschiede der Gleichgewichtsreaktion wurde die mittlere Frequenz (engl. mean frequency, MFREQ) der COP-Verschiebung und der linearen Auslenkung der beiden Körpersegmente verwendet.

Die MFREQ der COP-Verschiebung, gemittelt über beide visuellen Messbedingungen, der Referenzgruppe NP ($0,48\pm0,02$ Hz; AO: $0,46\pm0,02$ Hz; AG: $0,51\pm0,02$ Hz) war signifikant höher als die der beiden Probandengruppen IPS und PSP. Dabei war die MFREQ der Probandengruppe IPS ($0,44\pm0,02$ Hz; AO: $0,42\pm0,03$ Hz;

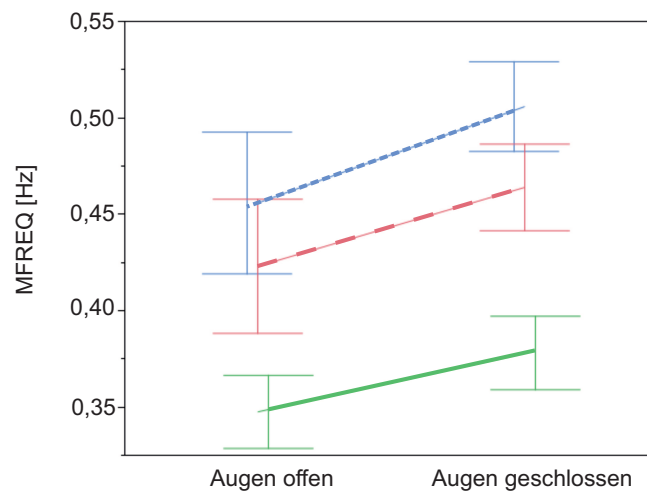


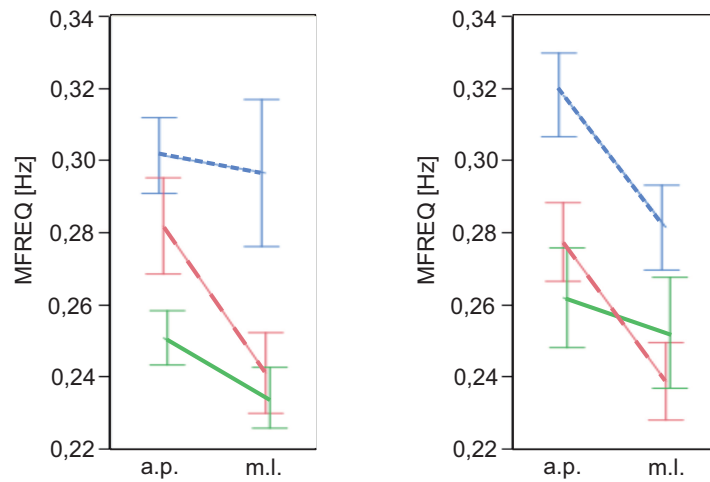
Abbildung 4.7.: Die Abbildung zeigt die mittlere Frequenz der COP-Verschiebung der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

AG: $0,46 \pm 0,03$ Hz) deutlich höher als die der Gruppe PSP ($0,36 \pm 0,02$ Hz; AO: $0,35 \pm 0,02$ Hz; AG: $0,38 \pm 0,02$ Hz) ($F = 12$, $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 4.7). Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den Probandengruppen und den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die MFREQ der COP-Verschiebung.

Die MFREQ der linearen Auslenkung des oberen und des unteren Körpersegments war für die Probandengruppe PSP unter den beiden visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ sowie für beide Schwankrichtungen a.p. und m.l. tendenziell am geringsten. Die Probandengruppe IPS lag bei beiden visuellen Messbedingungen sowie unabhängig von der untersuchten Schwankrichtung tendenziell zwischen der Probandengruppe PSP und der Referenzgruppe NP (siehe Abbildungen 4.8 - 4.9).

Bei der MFREQ der linearen Auslenkung der Körpersegmente wurden signifikante Zusammenhänge festgestellt. Die MFREQ der linearen Auslenkung wurde jeweils signifikant beeinflusst von der betrachteten Probandengruppe ($F = 18$, $p < 0,0001$) und der Schwankrichtung ($F = 10$, $p = 0,002$).

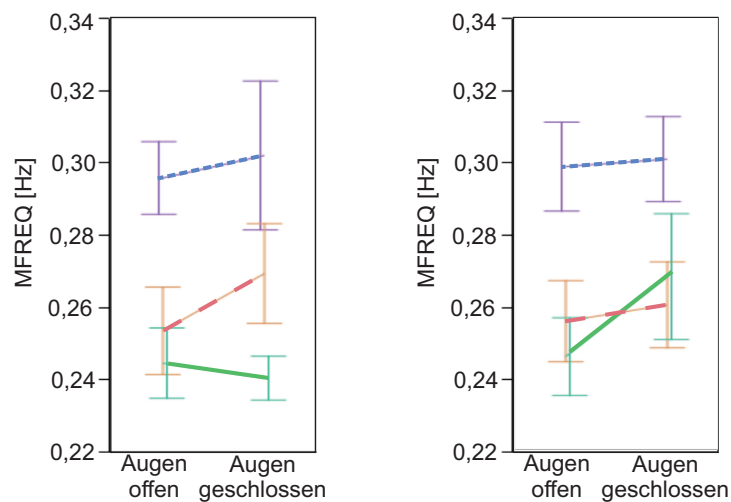
Bei der Betrachtung der einzelnen Parameter handelt es sich um die über die jeweils anderen Parameter gemittelten Mittelwerte der MFREQ der linearen Auslenkung. Es ergaben sich keine signifikanten Interaktionen zwischen den Probandengruppen, dem betrachteten Körpersegment und den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die MFREQ der linearen Auslenkung.



4.8.1: oberes Körpersegment

4.8.2: unteres Körpersegment

Abbildung 4.8.: Die Abbildung zeigt die mittlere Frequenz der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegmentes der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) in den Schwankrichtungen a.p. und m.l..



4.9.1: oberes Körpersegment

4.9.2: unteres Körpersegment

Abbildung 4.9.: Die Abbildung zeigt die mittlere Frequenz der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegmentes der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

4.3. Ergebnisse der Standuntersuchung bei bewegtem Untergrund

Die Reaktionen des Probanden auf eine externe Plattformkipfung wurden mittels einem 3D Ultraschallmesssystem aufgezeichnet (siehe Kapitel 3.3.1). Durch die daraus entstandenen Messdaten lassen sich die Gleichgewichtsreaktionen anhand des Verstärkungsfaktors (engl. gain) und der zeitlichen Verzögerung (engl. phase) charakterisieren (siehe Kapitel 3.3.3).

4.3.1. Verstärkungsfaktor

Durch eine diskrete Fourieranalyse wurden der Verstärkungsfaktor der Gleichgewichtsreaktion frequenzabhängig für die Winkelauslenkung des oberen und unteren Körpersegments ermittelt. Als kondensierte Frequenzen wurden dabei die elf bereits in Bezug auf den Kippstimulus angeführten Frequenzen von 0,05 Hz bis 2,2 Hz (0,05; 0,15; 0,3; 0,4; 0,55; 0,7; 0,9; 1,1; 1,35; 1,75 und 2,2 Hz) verwendet (siehe Kapitel 3.3.3).

Zwischen den einzelnen Probandengruppen zeigten sich bezüglich des mittleren Verstärkungsfaktors signifikante Unterschiede ($F=14$, $p<0,0001$). Der mittlere Verstärkungsfaktor der Probandengruppe PSP ($4,1\pm0,3$) war dabei deutlich höher als in den Gruppen IPS ($3,1\pm0,3$) und NP ($2,2\pm0,3$).

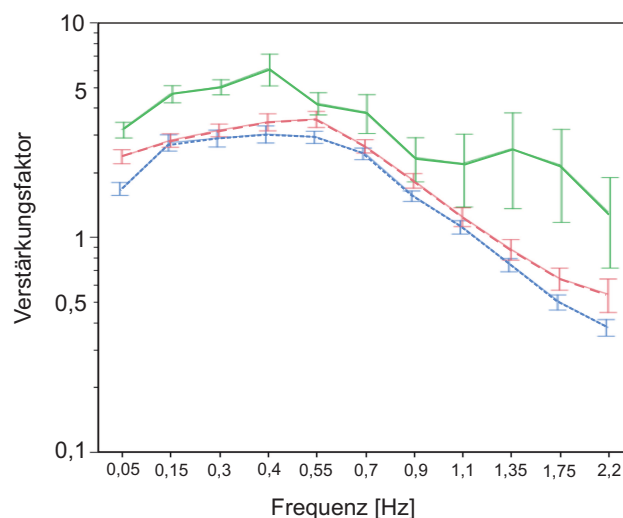


Abbildung 4.10.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter der visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“.

Der Verstärkungsfaktor der Probandengruppe PSP zeigte dabei in den niedrigen ($< 0,5$ Hz) und den hohen ($> 1,0$ Hz) Frequenzbereichen besonders hohe Werte, un-

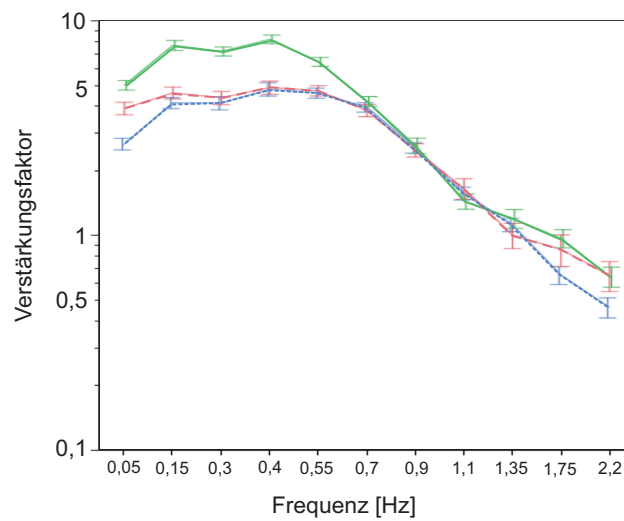


Abbildung 4.11.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter der visuellen Messbedingungen „Augen geschlossen“.

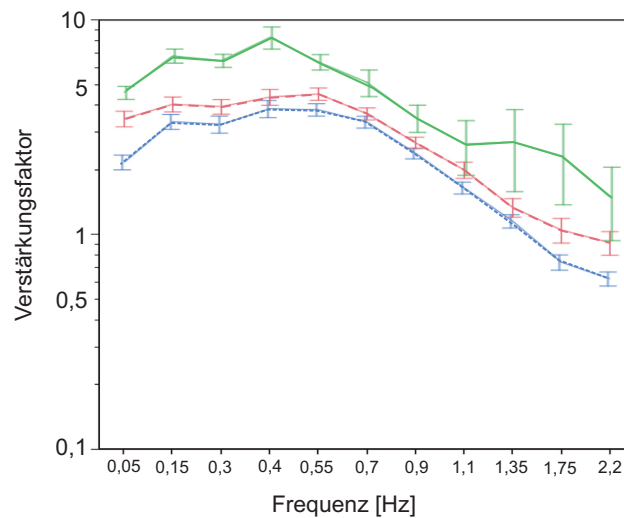


Abbildung 4.12.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung des oberen Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).

abhängig vom betrachteten Körpersegment (siehe Abbildungen 4.10 - 4.11) und der visuellen Messbedingung (siehe Abbildungen 4.12 - 4.13). In diesen Abbildungen wird jeweils aufgeschlüsselt nach Probandengruppen der Verstärkungsfaktor gegen

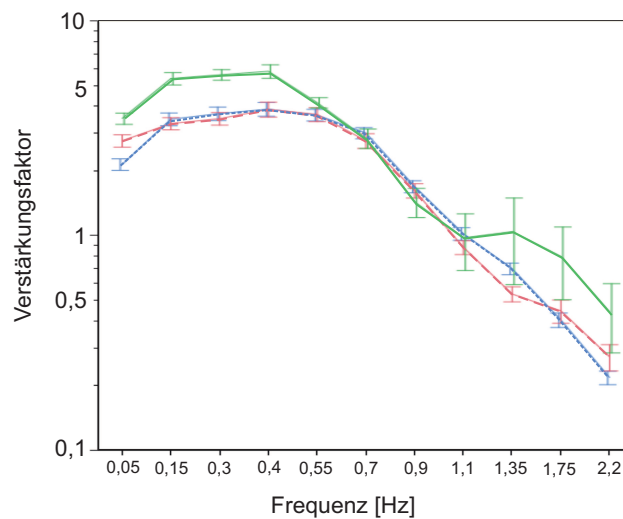


Abbildung 4.13.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung des unteren Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen)..

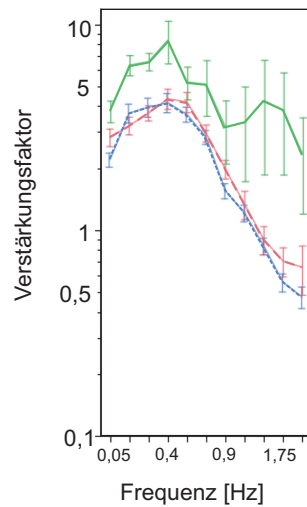
die Frequenz abgebildet, in den Abbildungen 4.10 und 4.11 getrennt für die beiden visuellen Messbedingungen und gemittelt über die betrachteten Körpersegmente, in den Abbildungen 4.12 und 4.13 entsprechend getrennt für die betrachteten Körpersegmente und gemittelt über die beiden visuellen Messbedingungen.

Insgesamt war der Verstärkungsfaktor der Probanden der Gruppe IPS über alle Frequenzen zumeist deutlich ähnlicher zum entsprechenden mittleren Verstärkungsfaktor der Referenzgruppe NP als zur Probandengruppe PSP.

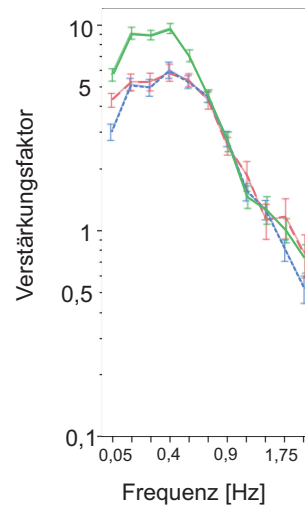
Ferner war der Verstärkungsfaktor der Probandengruppe PSP für niedrige Plattformamplituden unproportional hoch, siehe hierzu insbesondere die Abbildungen 4.14 bis 4.17. Diese Abbildungen entsprechen in ihrer Struktur den Abbildungen 4.10 bis 4.13, wobei jeweils eine weitere Aufspaltung nach der maximalen Plattformamplitude vorgenommen wurde.

Über alle Probandengruppen hinweg zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des Verstärkungsfaktors und der Frequenz des Kippstimulus ($F=97$, $p<0,0001$), der maximalen Plattformauslenkung ($F=180$, $p<0,0001$), den unterschiedlichen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ ($F=76$, $p<0,0001$) sowie des betrachteten Körpersegments ($F=85$, $p<0,0001$). Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Probandengruppe und der Frequenz des Kippstimulus ($F=5$, $p<0,0001$). Zudem zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der Probandengruppe, der visuellen Messbedingung und der Frequenz des Kippstimulus ($F=2$, $p=0,0027$).

Keine signifikanten Interaktionen des Verstärkungsfaktors ergaben sich zwischen den Probandengruppen und den visuellen Messbedingungen sowie zwischen den Pro-

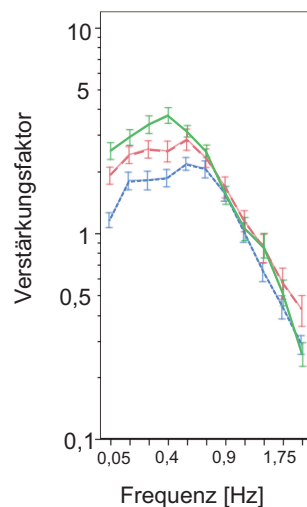


4.14.1: Augen offen

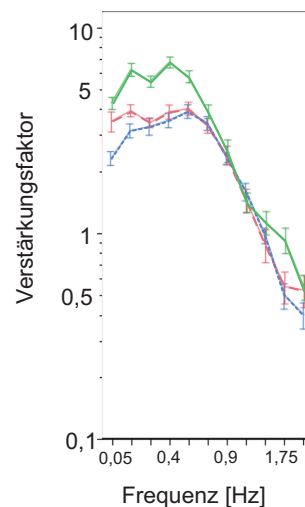


4.14.2: Augen geschlossen

Abbildung 4.14.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente für die Plattformamplitude $0,5^\circ$ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

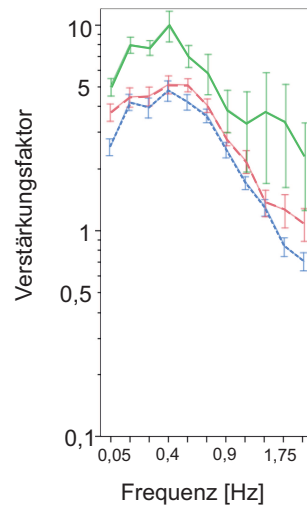


4.15.1: Augen offen

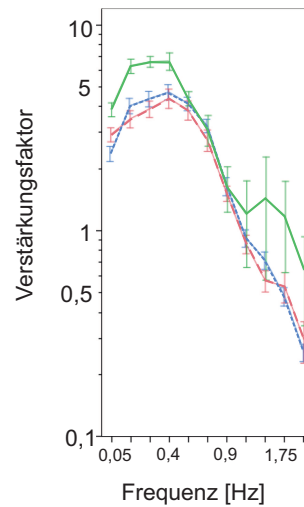


4.15.2: Augen geschlossen

Abbildung 4.15.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente für die Plattformamplitude 1° der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.



4.16.1: oberes Körpersegment



4.16.2: unteres Körpersegment

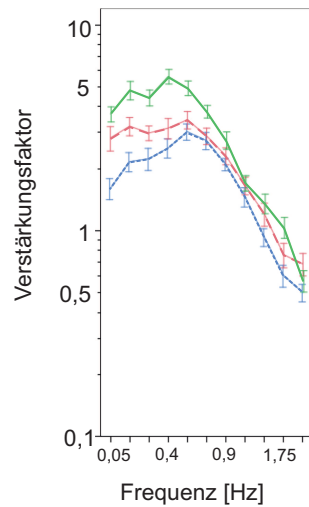
Abbildung 4.16.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die Plattformamplitude $0,5^\circ$ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).

bandengruppen und dem betrachteten Körpersegment. Ebenfalls nicht signifikant waren die Interaktionen des Verstärkungsfaktors zwischen Probandengruppe, betrachtetem Körpersegment und Frequenz des Kippstimulus.

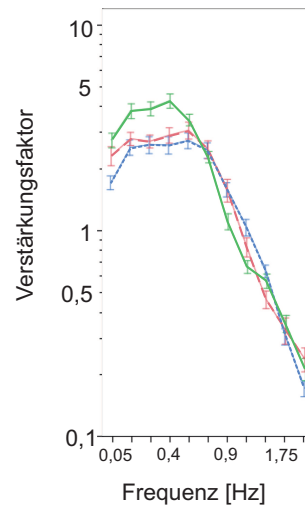
4.3.2. Zeitliche Verzögerung

Durch die diskrete Fourieranalyse wurde auch die zeitliche Verzögerung der Gleichgewichtsreaktion frequenzabhängig für die Winkelauslenkung des oberen und unteren Körpersegments ermittelt. Als kondensierte Frequenzen wurden erneut die elf bereits in Bezug auf den Kippstimulus angeführten Frequenzen von 0,05 Hz bis 2,2 Hz (0,05; 0,15; 0,3; 0,4; 0,55; 0,7; 0,9; 1,1; 1,35; 1,75 und 2,2 Hz) verwendet (siehe Kapitel 3.3.3).

Die ermittelten Phasenverschiebungen der einzelnen Probandengruppen waren beinahe über den gesamten betrachteten Frequenzbereich innerhalb eines Standardfehlers miteinander vereinbar. Dies gilt sowohl unabhängig vom betrachteten Körpersegment (siehe Abbildungen 4.18 - 4.19), als auch unabhängig von der visuellen Messbedingung (siehe Abbildungen 4.20 - 4.21). In diesen Abbildungen wird jeweils aufgeschlüsselt nach Probandengruppen die zeitliche Verzögerung gegen die Frequenz abgebildet, in den Abbildungen 4.18 und 4.19 getrennt für die beiden visuellen Messbedingungen und gemittelt über die betrachteten Körpersegmente, in den Abbildungen 4.20 und 4.21 entsprechend getrennt für die betrachteten Körper-



4.17.1: oberes Körpersegment



4.17.2: unteres Körpersegment

Abbildung 4.17.: Die Abbildung zeigt den Verstärkungsfaktor der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die Plattformamplitude 1° der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).

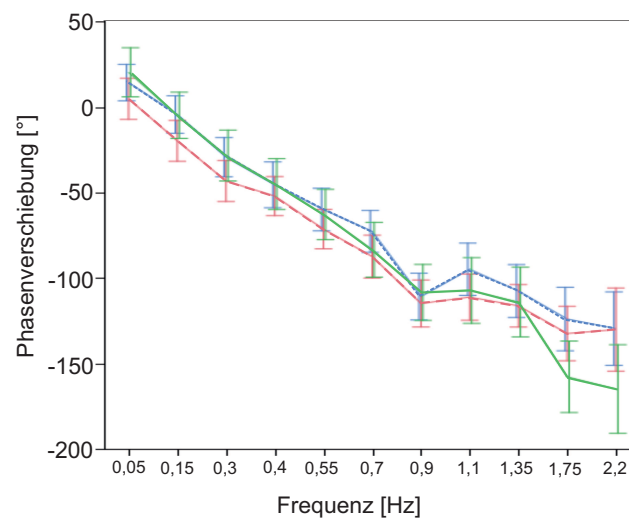


Abbildung 4.18.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter der visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“.

segmente und gemittelt über die beiden visuellen Messbedingungen.

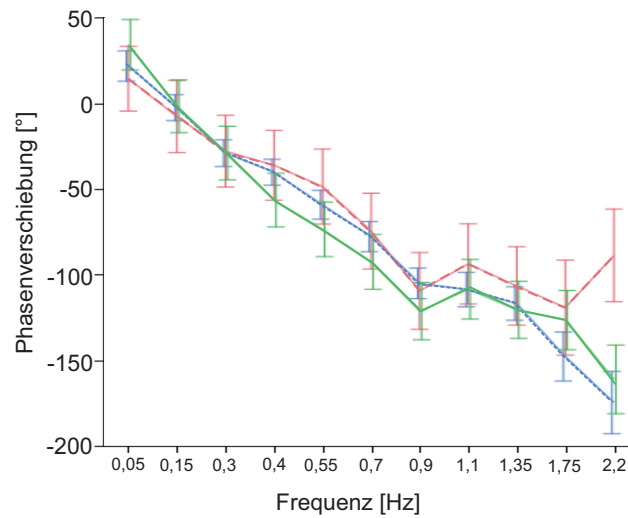


Abbildung 4.19.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter der visuellen Messbedingungen „Augen geschlossen“.

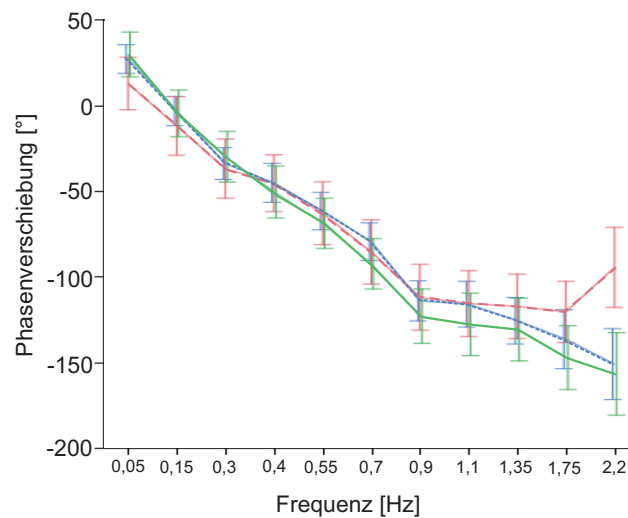


Abbildung 4.20.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung des oberen Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).

Auch eine weitere Aufteilung der Darstellung nach der maximalen Plattformauslenkung führt zu keinen nennenswerten Unterschieden der Phasenverschiebungen der einzelnen Probandengruppen, weder bei Mittelung über die betrachteten Kör-

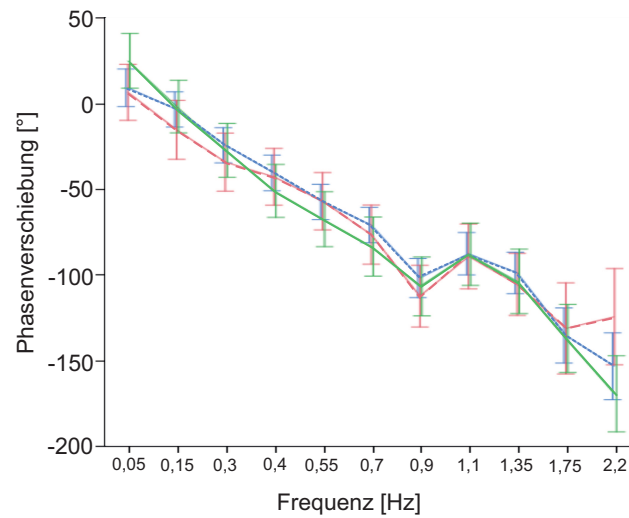
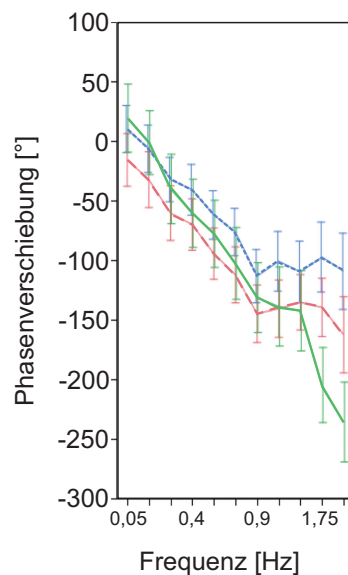
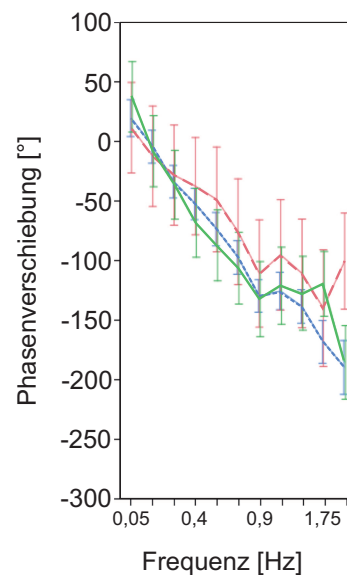


Abbildung 4.21.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung des unteren Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).



4.22.1: Augen offen



4.22.2: Augen geschlossen

Abbildung 4.22.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente für die Plattformamplitude $0,5^\circ$ der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

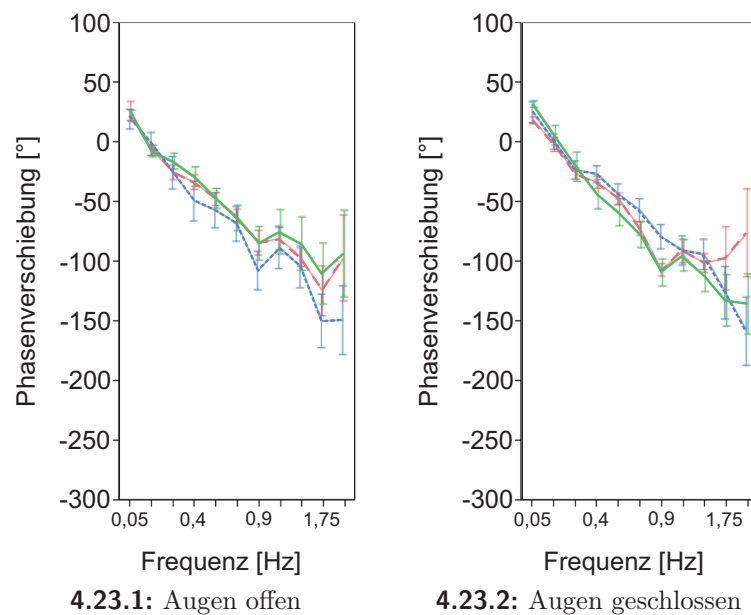


Abbildung 4.23.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung gemittelt über beide Körpersegmente für die Plattformamplitude 1° der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

persegmente (siehe Abbildungen 4.22 - 4.23), noch bei Mittelung über die visuellen Messbedingungen (siehe Abbildungen 4.24 - 4.25). Diese Abbildungen entsprechen wiederum in ihrer Struktur den Abbildungen 4.19 bis 4.21, wobei jeweils eine weitere Aufspaltung nach der maximalen Plattformamplitude vorgenommen wurde.

Über alle Probandengruppen hinweg zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Phasenverschiebung und der Frequenz des Kippstimulus ($F = 61$, $p < 0,0001$) sowie der maximalen Plattformausslenkung ($F = 35$, $p < 0,0001$).

Zwischen den einzelnen Probandengruppen ($F = 0,55$, $p = 0,58$) sowie der visuellen Messbedingung ($F = 0,67$, $p = 0,41$) konnte für die Phasenverschiebung kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Ferner konnten auch keinerlei signifikante Interaktionen zwischen den einzelnen Parametern ermittelt werden.

4.4. Ergebnisse der Standsimulation

Es wurde ein bereits etabliertes Simulationsmodell der menschlichen Standkontrolle eingesetzt, um ausgewählte Parameter der posturalen Stabilisierung genauer zu untersuchen (siehe Kapitel 3.3.2). Die Modellparameter wurden so angepasst, dass durch die Simulation die ermittelten Messdaten innerhalb einer Standardabweichung nachgebildet werden konnten (siehe Kapitel 3.3.3).

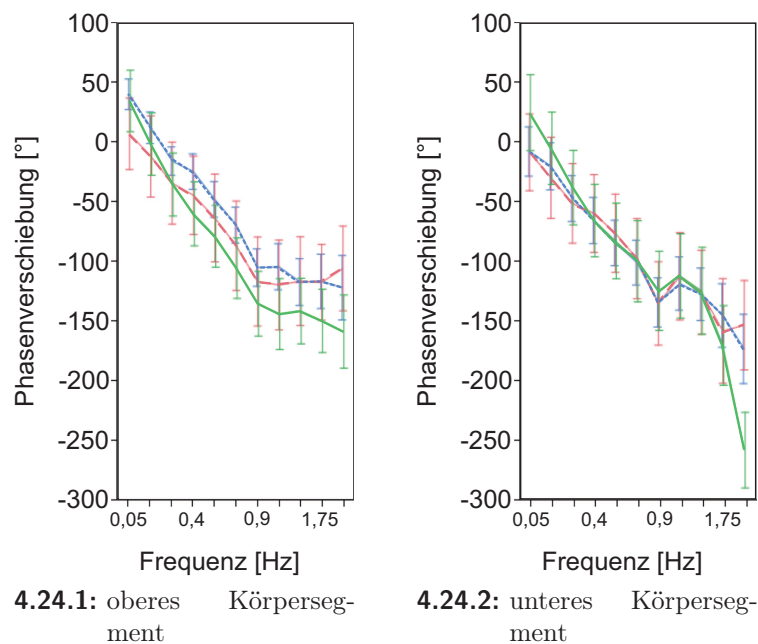


Abbildung 4.24.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die Plattformamplitude 0,5° der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).

4.4.1. Modellparameter

Als Modellparameter wurden die Konstanten der neuralen Kontrolleinheit (PID-Regler), die mechanischen Eigenschaften des Modellkörpers sowie das sensorische System und die zeitliche Verzögerung des PID-Reglers untersucht (siehe Tabelle 3.8).

PID-Regler

Für den Parameter K_p (Konstante des proportionalen Anteils des PID-Reglers) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen ($F=17$, $p<0,0001$). Die Werte des Parameters waren dabei in der Referenzgruppe NP am höchsten und in der Probandengruppe PSP am niedrigsten (NP 1470; IPS 1308; PSP 1167). Auch aufgeteilt nach der visuellen Messbedingung ist dies sichtbar (siehe Abbildung 4.26). So ergaben sich für die Referenzgruppe NP höhere Werte (AO: 1481; AG: 1458) als für die Probandengruppen IPS (AO 1295; AG: 1321) und PSP (AO: 1164; AG: 1171). Durch eine anthropometrische Normierung, durchgeführt durch eine Division des Parameters K_p durch $m \cdot g \cdot h$ (m =Körpergewicht, h =Höhe des Körperschwerpunkts (COM), g =Gravitationskonstante) ergeben sich probandenunabhängige Werte dieser Konstante (K_p/mgh), die dieselben signifikanten Unterschiede aufweisen (NP 1,46; IPS 1,30; PSP 1,17).

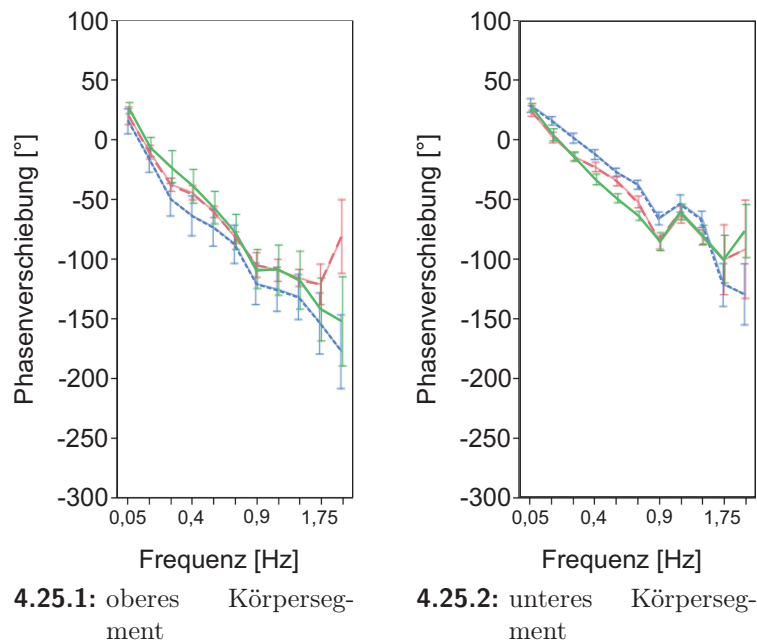


Abbildung 4.25.: Die Abbildung zeigt die Phasenverschiebung der linearen Auslenkung des oberen und unteren Körpersegments gemittelt über beide visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ für die Plattformamplitude 1° der Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen).

Zwischen den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“ und dem Modellparameter K_p zeigte sich keine signifikante Interaktion. Ebenfalls nicht signifikant waren Effekte zwischen den einzelnen Probandengruppen und den visuellen Messbedingungen sowie zwischen den einzelnen Probandengruppen und der maximalen Plattformauslenkung.

Über alle Probandengruppen hinweg zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des Parameters K_p und der maximalen Plattformauslenkung. Der Wert des Parameters war bei einem Auslenkungswinkel von $1,0^\circ$ ($K_p/mgh=1,38$) höher als bei einem Auslenkungswinkel von $0,5^\circ$ ($K_p/mgh=1,25$) ($F=9,3$, $p=0,003$).

Für den Parameter K_i (Konstante des integrativen Anteils des PID-Reglers) zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Probandengruppen ($F=0,90$ $p=0,41$).

Ähnliche Zusammenhänge wie beim Modellparameter K_p ergaben sich für den Parameter K_d (Konstante des differentialen Anteils des PID-Reglers). Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen Probandengruppen ($F=9$, $p=0,0002$). Auch hier waren die Werte des Parameters in der Referenzgruppe NP (389) am höchsten und in der Probandengruppe PSP (294) am niedrigsten (IPS: 330) (K_d/mgh : NP 0,39; IPS 0,33; PSP 0,29). Auch aufgeteilt nach der visuellen Messbedingung ist dies sichtbar (siehe Abbildung 4.26) (NP: AO: 404; AG: 374; IPS: AO: 334; AG: 327; PSP: AO: 304; AG: 286).

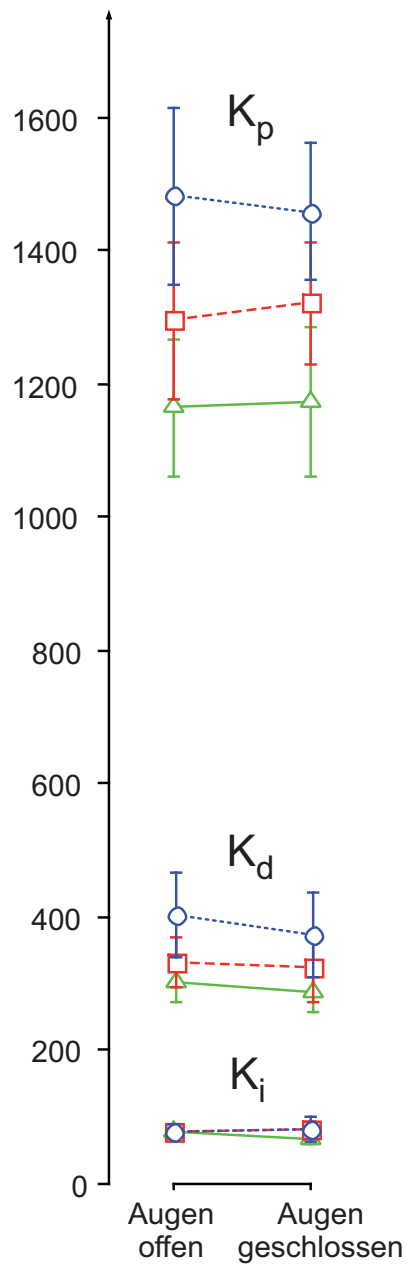


Abbildung 4.26.: Die Abbildung zeigt die Konstanten der neuralen Kontrolleinheit K_p , K_i und K_d für die Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

Über alle Probandengruppen hinweg zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang des Parameters K_d und der maximalen Plattformauslenkung. Der Wert des Parame-

ters war bei einem Auslenkungswinkel von $1,0^\circ$ ($K_d/mgh=0,38$) höher als bei einem Auslenkungswinkel von $0,5^\circ$ ($K_d/mgh=0,29$) ($F=22$, $p<0,0001$).

Wichtungsfaktor des sensorischen Systems

Für den Modellparameter W_p zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Probandengruppen ($F=2,6$, $p=0,08$). Allerdings zeigte sich eine Tendenz für höhere Werte des Parameters W_p für die Probandengruppe PSP (NP 0,83; IPS 0,82; PSP 0,90).

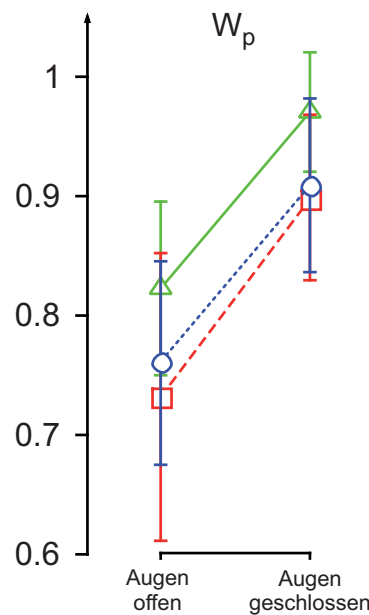


Abbildung 4.27.: Die Abbildung zeigt den Wichtungsfaktor des sensorischen Systems W_p für die Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

Über alle Probandengruppen hinweg zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Modellparameter W_p und den visuellen Messbedingungen (AO: 0,77; AG: 0,93) ($F=24$, $p<0,0001$) (NP: AO: 0,76; AG: 0,91; IPS: AO: 0,73; AG: 0,90; PSP: AO: 0,82; AG: 0,97) (siehe Abbildung 4.27), sowie zwischen dem Modellparameter W_p und der maximalen Plattformauslenkung ($F=4,1$, $p=0,04$). Der Wert des Parameters war bei einem Auslenkungswinkel von $1,0^\circ$ (0,82) niedriger als bei einem Auslenkungswinkel von $0,5^\circ$ (0,88).

Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der maximalen Plattformauslenkung und der Probandengruppe ($F=0,79$, $p=0,45$).

Zeitliche Verzögerung der neuralen Kontrolleinheit

Der Modellparameter τ_d zeigte eine schwache Tendenz dahingehend, dass die Latenzen der Probandengruppen IPS (AO: 0,113; AG: 0,114) und PSP (AO: 0,114; AG:

0,122) höher sind, als die der Referenzgruppe NP (AO: 0,106; AG: 0,109) ($F=2,1$, $p=0,12$) (siehe Abbildung 4.28). Es konnten keine weiteren signifikanten Effekte oder Interaktionen gefunden werden.

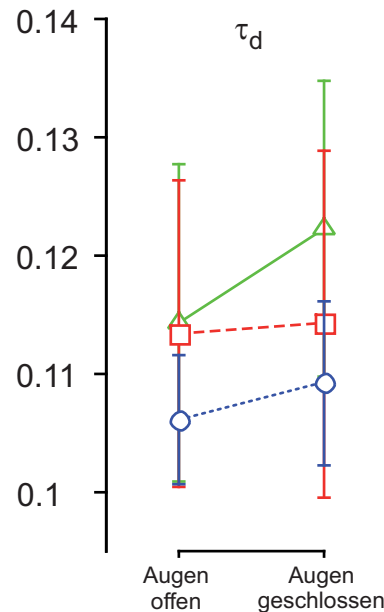


Abbildung 4.28.: Die Abbildung zeigt die zeitliche Verzögerung τ_d der neuralen Kontrolleinheit für die Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

Mechanische Eigenschaften des Modellkörpers

Es konnten für die mechanischen Eigenschaften des Modellkörpers im Sinne der Parameter der passiven Steifheit (K_{pas}) und der passive Dämpfung des Modellkörpers (B_{pas}) keine signifikanten Abhängigkeiten ermittelt werden (siehe Abbildung 4.29).

4.5. Korrelation der Ergebnisse mit klinischen Scores

Die zur Beschreibung der Krankheitsschwere verwendeten Scores wurden ebenfalls auf Zusammenhänge mit den ermittelten Ergebnissen untersucht. Signifikante Zusammenhänge konnten für die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr, den Postural Instability and Gait Disability Score (PIGD- Score) sowie für die Berg Balance Scale gefunden werden. Dabei korrelierten die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr ($p=0,01$) und der PIGD-Score ($p=0,04$) mit dem Modellparameter K_p . Die Berg Balance Scale zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der mittleren Frequenz MFREQ ($p=0,04$). Weitere signifikante Interaktionen konnten nicht gezeigt werden.

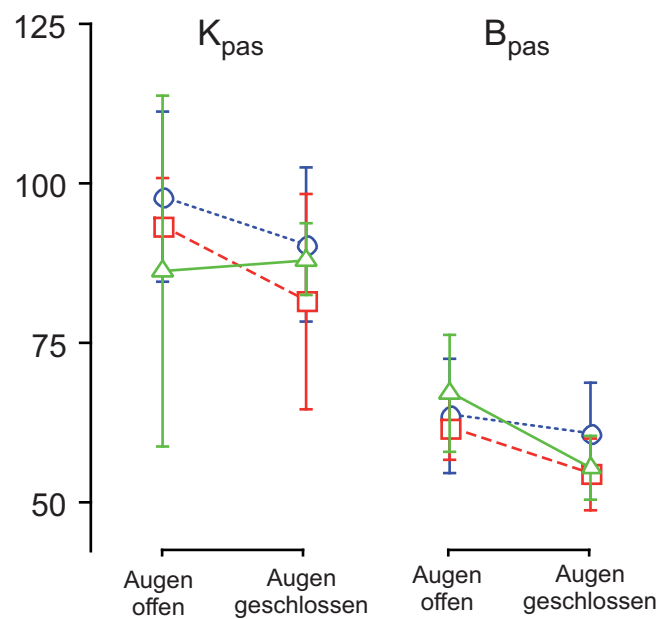


Abbildung 4.29.: Die Abbildung zeigt die mechanischen Eigenschaften des Modellkörpers im Sinne der Parameter der passiven Steifheit (K_{pas}) und der passive Dämpfung (B_{pas}) für die Probandengruppen NP (blau, schmal gestrichelt), IPS (rot, breit gestrichelt) und PSP (grün, durchgezogen) unter den visuellen Messbedingungen „Augen geöffnet“ und „Augen geschlossen“.

5. Diskussion

Um den aufrechten Stand und somit die Aufrichtung gegen die Schwerkraft sicher zu stellen, muss der Körperschwerpunkt stabil über der Standfläche des Menschen gehalten werden. Der aufrechte Stand des Menschen bedarf daher der ständigen Interaktion der einzelnen Sinnessysteme. Dabei müssen im Rahmen der Standkontrolle die Informationen der einzelnen Sinnessysteme situationsabhängig immer neu bewertet werden und tragen somit mit unterschiedlicher Gewichtung zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts bei (siehe Kapitel 1.1.2.4). Im Rahmen der Parkinson-Syndrome kommt es zu Störungen der Standkontrolle. Die Ursachen für die Standinstabilität sowie die Stürze können dabei sowohl auf die Störung einzelner Sinnessysteme oder auch gestörte Bewertung der Informationen einzelner Sinnessysteme als auch auf im Rahmen der Erkrankung auftretende Symptome wie zunehmende Rigidität, Bradykinese oder auch Fehlhaltungen zurückgeführt werden.

Posturale Defizite und dadurch bedingte Stürze treten bei Patienten mit Erkrankungen aus dem Parkinson-Formenkreis sehr häufig auf. Es handelt sich bei der posturalen Instabilität um einen obligaten Aspekt der Krankheitsmanifestation sowohl des Idiopathischen Parkinson-Syndroms als auch der progressiven supranukleären Blickparese und zählt dadurch bei beiden Krankheitsentitäten zu den Kardinalsymptomen (Bloem 1992) (Litvan et al. 1996b). Im Rahmen des Idiopathischen Parkinson-Syndroms treten die Störungen des Gleichgewichts im Vergleich zur progressiven supranukleären Blickparese deutlich später, vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, auf.

Die Stürze bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom entstehen vor allem in häuslichem Umfeld und dabei selten durch Umweltbedingungen, wie Unebenheiten des Bodens, sondern meist durch die fehlenden Kompensation der Verlagerung des Körperschwerpunktes beispielsweise bei einer Umkehrung der Gehrichtung (Bloem et al. 2001). Ähnliches zeigt sich auch bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese. Oftmals ist für diese Patienten der unmittelbare Auslöser für den Sturz nicht erinnerlich. In Langzeit-Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom innerhalb eines Jahres mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 68% erneut stürzen (Wood et al. 2002). Dabei fallen Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom hauptsächlich nach vorne (etwa 45%), seltener auch zur Seite (etwa 20%) (Bloem et al. 2003). Im Vergleich dazu erfolgen Stürze bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese sehr häufig nach hinten (Burn und Lees 2002), wobei diese Patienten dabei spontan, ohne greifbaren Auslöser nach hinten zu stürzen scheinen.

Aufgrund der hohen Anzahl von Stürzen und den damit verbundenen, oftmals schweren Verletzungen vor allem der großen Gelenke der unteren Extremität (Hüfte,

Femur) (Wielinski et al. 2005) oder auch des Schädels oder der oberen Extremität, kommt es zu einer zunehmenden Immobilisation des Patienten. Auch die Angst vor weiteren Stürzen kann für den Patienten einen erheblich einschränkenden Faktor darstellen, so dass es zu einer zunehmenden sozialen Isolation sowie zu einem Verlust von Kondition und Beweglichkeit kommen kann (Grimbergen et al. 2004).

Um mögliche Unterschiede der posturalen Defizite der beiden Erkrankungen Idiopathisches Parkinson-Syndrom und progressive supranukleäre Blickparese zu bestimmen, wurden im Zuge der vorliegenden Arbeit der ungestörte und der gestörte Stand von gesunden Probanden sowie von Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese untersucht. Die Untersuchung umfasste dabei ebenfalls eine Simulation der menschlichen Standkontrolle, die zur Nachbildung der an den Probanden erhobenen Messdaten eingesetzt wurde (siehe Kapitel 3).

Die Untersuchung des sogenannten Spontanschwankens, also des Stands bei unbewegtem Untergrund, lässt sich durch strecken-, geschwindigkeits- und frequenzabhängige Parameter beschreiben (siehe Kapitel 3.3.3).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Strecke der COP-Verschiebung (RMS-COP) ($p=0,02$) für die Probandengruppen, wobei die Strecke der Verschiebung bei der Referenzgruppe deutlich größer war als die Schwankstrecken der Probandengruppen IPS und PSP, die nahezu gleich groß waren. Die Strecke der Auslenkung der betrachteten Körpersegmente zeigte für die Probandengruppen ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p=0,0073$), wobei hier die Probanden der Referenzgruppe die kleinste Schwankstrecke zeigten. Weitere signifikante Zusammenhänge der Auslenkung der betrachteten Körpersegmente konnten für die visuellen Messbedingungen ($p<0,0001$), die betrachteten Körpersegmente ($p<0,0001$) sowie die Schwankrichtung ($p<0,0001$) gezeigt werden. Bei einer Betrachtung der einzelnen Körpersegmente zeigten die Probanden der Gruppe PSP tendenziell die jeweils größten Auslenkungen, wobei die Probanden der Referenzgruppe und der Gruppe IPS ähnliche Auslenkungen zeigten. Über alle Probandengruppen hinweg waren die Auslenkungen bei der visuellen Messbedingung „Augen geschlossen“, des oberen Körpersegments sowie für die sagittale Schwankrichtung tendenziell größer als die Auslenkungen bei der visuellen Messbedingung „Augen geöffnet“, des unteren Körpersegment bzw. für die medio-laterale Schwankrichtung.

Auch bei der Geschwindigkeitscharakteristik des Spontanschwankens zeigten sich signifikante Unterschiede der mittleren Geschwindigkeit der COP-Verschiebung (MV-COP) zwischen den Probandengruppen ($p<0,0001$). Die Referenzgruppe NP zeigte dabei die höchste MV-COP gefolgt von der Probandengruppe IPS, deren MV-COP wiederum deutlich größer war, als diejenige der Probandengruppe PSP. Ebenfalls signifikant zeigte sich die MV-COP über alle Probandengruppen hinweg unter Ausschluss der visuellen Informationen (Messbedingung „Augen geschlossen“) deutlich größer als mit visueller Information (Messbedingung „Augen geöffnet“) ($p=0,03$). Für die mittlere Schwankgeschwindigkeit der betrachteten Körpersegmente zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Probandengruppen, wobei die Schwankgeschwindigkeit der Probandengruppe PSP am geringsten war. Weitere signifikante

Zusammenhänge der mittleren Schwankgeschwindigkeit der betrachteten Körpersegmente konnten für die visuellen Messbedingungen ($p < 0,0001$), die betrachteten Körpersegmente ($p < 0,0001$) sowie die Schwankrichtungen ($p < 0,0001$) gezeigt werden.

Dabei zeigte sich, dass sich über alle Probandengruppen hinweg größere Werte der mittleren Schwankgeschwindigkeit für die Messbedingung „Augen geschlossen“, das obere Körpersegment sowie für die sagittale Schwankrichtung ergaben. Ferner zeigte sich unabhängig von der visuellen Messbedingung, der Probandengruppe sowie der Schwankrichtung, dass die mittlere Schwankgeschwindigkeit des oberen Körpersegments größer war als die des unteren Körpersegments.

Ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich für die mittlere Frequenz der Verschiebung des COP (MFREQ-COP) mit der betrachteten Probandengruppe ($p < 0,0001$). Die ermittelte MFREQ-COP war für die Probanden der Referenzgruppe größer als die der Probandengruppen IPS und PSP. Bei der Betrachtung der einzelnen Körpersegmente zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang der mittleren Schwankfrequenz mit der Probandengruppe ($p < 0,0001$) und der Schwankrichtung ($p = 0,002$). Insgesamt war die mittlere Schwankfrequenz der betrachteten Körpersegmente für die Probanden der Referenzgruppe am höchsten und die der Probandengruppe PSP tendenziell am geringsten.

Auffallend ist, dass sich die Strecke der COP-Verschiebung (RMS-COP) im Vergleich zur Strecke der linearen Auslenkung der verschiedenen Körpersegmente (RMS-UKS, RMS-OKS) für die einzelnen Gruppen gegenläufig verhält. Dies ist besonders auffällig bei der Probandengruppe PSP, die beim RMS-COP einen niedrigen Wert (0,26 cm), bei den Körpersegmenten jedoch die höchsten Auslenkungen (Hüfte: 0,61 cm, Schulter: 0,80 cm) zeigt. Die Probanden der Referenzgruppe zeigen ein Gegenteiliges Verhalten. So weisen sie beim RMS-COP (0,33 cm) den im Vergleich mit den anderen Gruppen höchsten Wert, bei den RMS-UKS und RMS-OKS die tendenziell niedrigsten Werte (Hüfte: 0,52 cm, Schulter: 0,65 cm) auf. Die Werte der Probanden der Gruppe IPS (COP: 0,26 cm, Hüfte: 0,52 cm, Schulter: 0,73 cm) liegen im Wesentlichen dazwischen. Grundsätzlich führt eine gegenläufige Bewegung der beiden Körpersegmente zu einer kleineren mittleren Verschiebung des Körperschwerpunkts, da sich die beiden Bewegungen der Körpersegmente im Mittel gegenseitig zumindest teilweise kompensieren. Bewegungen der Körpersegmente in die selbe Schwankrichtung hingegen wirken zusammen, so dass sich insgesamt eine größere Verschiebung des Körperschwerpunkts ergeben kann. Dies kann den Schluss nahelegen, dass bei Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese, und beginnend auch bei Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom, bereits beim ungestörten Stand, also ohne externe Reize, eine gesteigerte gegenläufige Bewegung des oberen zum unteren Körpersegment erfolgt, die zu einer posturalen Instabilität führen könnte.

Die Ergebnisse der mittleren Schwankgeschwindigkeit und der mittleren Schwankfrequenz zeigen für die Probanden der Gruppe PSP die jeweils niedrigsten Werte. Die Ergebnisse der Probanden der Referenzgruppe lagen dabei sowohl für die mittlere Schwankgeschwindigkeit, als auch für die mittlere Schwankfrequenz am höch-

ten. Die Probandengruppe IPS lag mit ihren Werten für beide ermittelten Größen tendenziell dazwischen. Die niedrigeren Schwankgeschwindigkeiten und Schwankfrequenzen, mit der die Probanden der Gruppe PSP, und weniger ausgeprägt auch die Probanden der Gruppe IPS im Vergleich zu den Referenzpersonen, den Stand bei unbewegtem Untergrund aufrechterhalten, können auf die axiale Rigidität im Rahmen der Grunderkrankungen hinweisen.

Das Fehlen der visuellen Information (Messbedingung „Augen geschlossen“) führte unabhängig von der Probandengruppe zu einem erhöhten Spontanschwanken (Schieppati et al. 1999). Dies zeigte sich im Rahmen dieser Arbeit sowohl in der Schwankstrecke, als auch in der mittleren Geschwindigkeit und mittleren Frequenz des Schwankens. Der Einfluss der visuellen Information wirkte sich dabei ähnlich auf das jeweils unterschiedliche Schwankverhalten der einzelnen Probandengruppen aus.

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen (Wiesmeier et al. 2015) konnte gezeigt werden, dass, unabhängig von allen anderen Messparametern, das spontane Schwanken der einzelnen Körpersegmente, charakterisiert durch die mittlere Auslenkung, die mittlere Schwankgeschwindigkeit und die mittlere Schwankfrequenz, in sagittaler Schwankrichtung (a.p.) gegenüber in medio-lateraler Schwankrichtung deutlich ausgeprägter ist.

Die Messungen der Gleichgewichtsreaktion bei bewegtem Untergrund wurden im Rahmen dieser Arbeit durch die Parameter Verstärkungsfaktor und Phase charakterisiert, die durch eine Fourieranalyse der aufgezeichneten Messdaten gewonnen wurden (siehe Kapitel 3.3.3). Der Verstärkungsfaktor beschreibt dabei die Stärke der Bewegungsantwort des Probanden auf den Kippreiz und die Phase deren zeitliche Verschiebung.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verstärkungsfaktor und den Probandengruppen ermittelt werden ($p < 0,001$). Dabei zeigte sich der Verstärkungsfaktor der Probandengruppe PSP deutlich größer als derjenige der Probandengruppen IPS und NP, wobei der Verstärkungsfaktor der Probandengruppe IPS tendenziell dem der Referenzgruppe ähnlicher war als dem der Probandengruppe PSP. Ferner zeigte sich für die Probandengruppe PSP für kleine Frequenzen unter 0,05 Hz und hohe Frequenzen über 1 Hz unabhängig von den betrachteten Körpersegmenten oder der visuellen Messbedingung besonders hohe Verstärkungsfaktoren. Darüber hinaus zeigten die Probanden der Gruppe PSP für kleine Plattformauslenkungen überproportional hohe Verstärkungsfaktoren im Vergleich zu den beiden anderen Probandengruppen. Auch konnten für den Verstärkungsfaktor signifikante Zusammenhänge mit dem betrachteten Frequenzbereich ($p < 0,0001$), der Amplitude der Plattformauslenkung ($p < 0,0001$), der visuellen Messbedingung ($p < 0,0001$) sowie dem betrachteten Körpersegment ($p < 0,0001$) gezeigt werden. Weitere signifikante Effekte ließen sich zwischen dem Verstärkungsfaktor, der Probandengruppe und der Frequenz ($p < 0,0001$) und darüber hinaus zwischen der Probandengruppe, der visuellen Messbedingung und der Frequenz ($p = 0,0027$) nachweisen.

Für die Phase konnte ein signifikanter Zusammenhang lediglich mit dem betrachteten Frequenzbereich ($p < 0,0001$) und der maximalen Amplitude der Plattformaus-

lenkung ($p < 0,0001$) gezeigt werden. Die Phase nimmt dabei mit steigender Frequenz ab und ist höher für eine größere Plattformauslenkung. Über alle Probandengruppen hinweg ist die Phase der Gleichgewichtsreaktion innerhalb eines Standardfehlers miteinander vereinbar. Dies zeigt sich auch darin, dass die Phase nicht signifikant mit der Probandengruppe zusammenhängt ($p = 0,58$).

Die größten Unterschiede zwischen den untersuchten Probandengruppen wurden beim Verstärkungsfaktor ermittelt. Die höchste Verstärkung des Plattformreizes wurde dabei bei den Probanden der Gruppe PSP festgestellt. Vor allem bei niedrigen und hohen Frequenzen zeigen diese Probanden besonderes ausgeprägte Gleichgewichtsreaktionen, insbesondere des oberen Körpersegments. Dies könnte darauf hinweisen, dass Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese auf sehr kleine Störungen des Gleichgewichts nahe oder gar unterhalb der Wahrnehmungsschwelle mit ausgeprägten nichtlinearen Ausgleichsbewegungen reagieren.

Die Plattformauslenkung mit einem kleineren maximalen Auslenkungswinkel ($0,5^\circ$) führte bei allen Probandengruppen zu einem größeren Verstärkungsfaktor und damit zu einer größeren Ausgleichsbewegung auf den posturalen Reiz. Der Änderung des Verstärkungsfaktors war jedoch bei der Probandengruppe PSP überproportional groß und nichtlinear. Die Probanden der Gruppe IPS zeigten ebenfalls einen höheren Verstärkungsfaktor als die Probanden der Referenzgruppe, allerdings verhielten sich die Änderungen des Verstärkungsfaktors dieser Gruppen im Wesentlichen linear.

Dieser Unterschied könnte darauf hinweisen, dass die Störung der Standkontrolle, im Sinne einer zu hohen zentralen Gewichtung der externen Gleichgewichtsreize, die bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese zur nichtlinearen Änderung des Verstärkungsfaktors und zur unproportionalen Reizantwort führt, bei Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom nicht oder zumindest deutlich weniger ausgeprägt vorliegt (Valkovic et al. 2006).

Die zeitliche Verzögerung der Gleichgewichtsantwort war bei allen Probandengruppen im Wesentlichen ähnlich. Dies lässt darauf schließen, dass sowohl die zentrale Wahrnehmung der posturalen Reize, die Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie die Generierung einer Gleichgewichtsreaktion bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese bzw. Idiopathischem Parkinson-Syndrom, trotz der vorhandenen Störung der Reizskalierung, zum größten Teil intakt ist (Valkovic et al. 2006).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Simulation der menschlichen Standkontrolle verwendet, um die in den Messungen aufgezeichneten Gleichgewichtsreaktionen nachzubilden. Als Parameter der Simulation wurden Konstanten eines PID-Reglers (K_p , K_i , K_d), ein Wichtungsfaktor des sensorischen Systems (W_p), eine zeitliche Verzögerung der neuronalen Kontrolleinheit (τ_d) sowie mechanische Eigenschaften des Modellkörpers (K_{pas} , P_{pas}) berücksichtigt (siehe Kapitel 3.3.3).

Für den proportionalen Anteil des PID-Reglers K_p konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Probandengruppe ($p < 0,0001$) gezeigt werden. Für die Probanden der Referenzgruppe war dabei K_p am größten, gefolgt von Probanden der Gruppe IPS. Für die Probanden der Gruppe PSP wurde der geringste Wert für K_p ermittelt. Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde zwischen K_p und der maximalen Plattformauslenkung ($p = 0,003$) ermittelt, wobei K_p für größere Plattformauslen-

kungen erhöht war. Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen K_p und der visuellen Messbedingung.

Für den integrativen Anteil des PID-Reglers K_i konnte keinerlei signifikante Abhängigkeit mit einem weiteren Parameter der durchgeführten Untersuchungen ermittelt werden.

Der differentiale Anteil des PID-Reglers K_d wiederum war signifikant abhängig von der Probandengruppe ($p=0,002$). Auch hierbei zeigten die Probanden der Referenzgruppe den höchsten Wert für K_d und die Probanden der Gruppe PSP den geringsten. Wie bereits der proportionale Anteil K_p zeigte auch der differentiale Anteil K_d des PID-Reglers einen signifikanten Zusammenhang mit der maximalen Plattformausslenkung ($p<0,0001$), wobei auch hier K_d für größere Plattformausslenkungen erhöht war.

Für den Wichtungsfaktor W_p konnte für die Probandengruppen lediglich ein tendenzieller Zusammenhang gezeigt werden ($p=0,08$), wobei W_p von der Referenzgruppe über die Probandengruppe IPS zur Probandengruppe PSP zunahm. Signifikante Abhängigkeiten hingegen ergaben sich zwischen W_p und der maximalen Plattformausslenkung ($p=0,04$) und der visuellen Messbedingung ($p<0,0001$). Für größere Plattformausslenkungen bzw. für die Messbedingung „Augen geöffnet“ ergaben sich kleinere Werte für W_p .

Die zeitliche Verzögerung der neuralen Kontrolleinheit τ_d zeigte lediglich eine schwache Tendenz ($p=0,12$) dahingehend, dass τ_d für Probanden der Gruppen IPS und PSP gegenüber Probanden der Referenzgruppe erhöht ist.

Für die mechanischen Eigenschaften des Modellkörpers (K_{pas} , P_{pas}) konnten keinerlei signifikante Abhängigkeiten mit einem weiteren Parameter der durchgeführten Untersuchungen ermittelt werden.

Um die gemessenen Gleichgewichtsreaktionen der Probanden nachzubilden, mussten für die Konstanten K_p und K_d jeweils ähnliche Abhängigkeiten von den Probandengruppen gewählt werden, wobei jeweils die Referenzgruppe den höchsten Wert und die Gruppen IPS und PSP Werte in absteigender Reihenfolge aufweisen. Die Konstante K_p des PID-Reglers entspricht dabei einer Federkonstante, die eine konstante Oszillation des Modellkörpers bewirken würde. Um dies zu verhindern, wird das System aktiv durch die Konstante K_d des PID-Reglers gedämpft (Peterka 2000). Die Werte der Konstanten K_p und K_d der Probandengruppen IPS und PSP sind gegenüber der Referenzgruppe vermindert. Dies führt daher zu einer geringeren und gleichzeitig weniger gedämpften Korrekturbewegung und somit zu einem nicht vollständigem Ausgleich der externen Gleichgewichtsreize. Insgesamt war die Reduktion der Werte der Konstanten K_p und K_d bei der Probandengruppe PSP deutlicher ausgeprägt, als bei der Gruppe IPS.

Der Wichtungsfaktor W_p beschreibt den propriorezeptiven Anteil am sensorischen System des Simulationsmodells (Peterka 2002). Der vestibuläre und visuelle Anteil wird durch $1-W_p$ beschrieben, wobei bei der Messbedingung „Augen geschlossen“ der visuelle Anteil ausgeschaltet wird. Die tendenziell höheren Werte der Probandengruppe PSP deuten auf eine verstärkte Gewichtung des propriorezeptiven Systems im Vergleich zum vestibulären und visuellen System hin. Dies wird insbesondere

bei der Messbedingung „Augen geschlossen“ deutlich, bei der der für die Probandengruppe PSP im Rahmen dieser Arbeit ermittelte Wert für W_p nahezu 1 ist und somit auf eine fast reine propriorezeptive Erfassung der posturalen Reize hindeuten könnte.

Ein Anstieg der zeitlichen Verzögerung der neuralen Kontrolleinheit τ_d geht im Allgemeinen mit einer Einschränkung der Effektivität der Gleichgewichtskontrolle einher (Peterka 2000). Die im Rahmen dieser Arbeit gezeigten, tendenziell höheren Werte der zeitlichen Verzögerung τ_d für die Probandengruppen IPS und PSP könnten daher ein Hinweis sein, dass die zeitliche Verzögerung der posturalen Feedbackmechanismen zur Störung der Gleichgewichtskontrolle beiträgt.

Die Erkrankungsschwere der einzelnen Probanden der Gruppen IPS und PSP wurde durch die Erhebung verschiedener klinischer Scores eingestuft (siehe Kapitel 3.1). Dabei konnten nur für wenige der erhobenen Scores eindeutige Korrelationen mit den Messparametern der Gleichgewichtsreaktion nachgewiesen werden. Eindeutige Korrelationen zeigten sich für beide Probandengruppen zwischen dem proportionalen Anteil des PID-Reglers K_p des Simulationsmodells und dem Postural Instability and Gait Disability Score (PIGD-Score) ($p=0,04$). Ebenfalls eindeutig war der Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsstadium nach Hoehn und Yahr ($p=0,01$), erhoben für die Probandengruppe IPS und dem proportionalen Anteil des PID-Reglers K_p . Die für die Probandengruppe PSP erhobene Berg Balance Scale zeigte signifikante Zusammenhänge mit der mittleren Schwankfrequenz des Spontan-schwankens ($p=0,04$).

Maurer et al. (2004) untersuchten in einer Studie zur Gleichgewichtskontrolle bei ungestörtem Stand das spontane Körperschanken bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom. Das Probandenkollektiv teilte sich dabei in eine Gruppe von Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und eine Referenzgruppe aus ähnlich alten, gesunden Kontrollpersonen. Die Probanden der Gruppe mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom wurden sowohl unter Therapie (tiefer Hirnstimulation und/ oder medikamentöser Therapie) also ON-Phase, als auch in einer OFF-Phase (ohne interventionelle oder medikamentöse Therapie) untersucht. Bei den Probanden wurden in beiden Therapiezuständen klinisch-motorische Bewertungsskalen zur Einteilung des Erkrankungsgrades durchgeführt.

Es wurden die Gleichgewichtsreaktionen der Probanden bei ungestörtem Stand durch eine Posturographieplattform zweidimensional aufgezeichnet. Dazu wurde zum Einen die COP-Verschiebung aufgezeichnet und zum Anderen die Schwankgeschwindigkeit und Schwankamplitude ermittelt. Zur Datenanalyse wurde eine sogenannte „Stabilogramm-Diffusions-Analyse“ (SDA) durchgeführt. Dabei werden durchschnittliche Ähnlichkeiten von Paaren von COP-Signalen hinsichtlich ihres zeitlichen Abstands zueinander ausgewertet.

Es zeigte sich, dass Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom ohne eine Therapie (OFF-Phase) eine auffällige 1 Hz-Oszillation der Körperschwankung aufwiesen. Dabei waren ebenfalls auffällig große Schwankamplituden und schnelle Schwankgeschwindigkeiten nachweisbar. Unter Therapie (tiefe Hirnstimulation und/oder L-Dopa) konnte die 1 Hz-Oszillation in den SDA-Kurven nicht mehr nach-

gewiesen werden. Die Schwankgeschwindigkeit verringerte sich im Vergleich zur OFF-Phase. Allerdings war die Schwankamplitude auch unter Therapie nicht im Normalbereich, sondern oftmals sogar deutlich höher als in OFF-Phasen. Es zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Verlust der 1 Hz-Oszillation, der Reduktion der Schwankgeschwindigkeit und der Verbesserung der klinisch-motorischen Fähigkeiten der Probanden unter Therapie. Allerdings konnte keine Korrelation zwischen der Änderung der Schwankamplitude und der klinischen, auch subjektiven, Verbesserung durch die Therapie nachgewiesen werden.

Zudem zeigte sich der quadratische Mittelwert der Strecke (RMS) der COP-Verschiebung signifikant erhöht bei der Probandengruppe IPS gegenüber der Referenzgruppe. Dieses Ergebnis war insbesondere unabhängig davon, in welchem Therapiezustand (ON-/OFF-Phase) sich der Proband befand. Die mittlere Geschwindigkeit des Spontanschwankens war bei den Probanden der Gruppe mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom im OFF-Therapiezustand signifikant erhöht gegenüber derjenigen der Referenzgruppe. Unter Therapie waren die mittleren Schwankgeschwindigkeiten der beiden Probandengruppen miteinander vereinbar.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und progressiver supranukleärer Blickparese nur während Phasen ihrer gewohnten medikamentösen Dauertherapie untersucht (ON-Phase). Dabei konnten bei der Standuntersuchung bei unbewegtem Untergrund die bei Maurer et al. gezeigten Ergebnisse nur teilweise wiederholt werden. So war der absolute Wert der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten streckenabhängigen Ergebnisse im Sinne des RMS der COP-Verschiebung der Referenzgruppe mit den entsprechenden Werten bei Maurer et al. vereinbar. Allerdings war dieser für die Referenzgruppe ermittelte Wert signifikant höher als für beide Probandengruppen. Auch der Wert der mittleren Schwankgeschwindigkeit, der bei Maurer et al. für Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom unter Medikation mit dem der Referenzgruppe vereinbar war, wurde in dieser Arbeit für die Probandengruppe IPS und besonders ausgeprägt für die Probandengruppe PSP als signifikant erniedrigt ermittelt.

Kim et al. (2009) versuchten durch ein quantitatives Modell zur Erklärung der abnormalen Gleichgewichtsreaktionen bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom beizutragen. Die Hypothese der Autoren war dabei, dass es zu der Störung des Gleichgewichts bei Patienten mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom durch eine fehlerhafte Verrechnung des posturalen Feedbacks bei steigenden Gleichgewichtsanforderungen kommt.

Es wurden die Gleichgewichtsreaktionen mehrerer Probandengruppen miteinander verglichen und durch ein Simulationsmodell mit linearer Feedback-Kontrolle simuliert. In diesem Simulationsmodell wurde der menschliche Körper als umgekehrtes Pendel mit zwei Segmenten dargestellt.

Insgesamt nahmen drei verschiedene Probandengruppen an dieser Studie teil. Zum Einen jeweils eine Gruppe aus jungen, gesunden Probanden und aus älteren ebenfalls gesunden Probanden. Dazu eine Gruppe aus Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom im nahezu selben Alter, wie die Probandengruppe der älteren Gesunden.

Im Rahmen der Studie wurde die Gleichgewichtsreaktionen aller Teilnehmer auf eine Plattformverschiebung nach hinten mit unterschiedlicher Verschiebungsstrecke (3-15 cm) durch eine optische Bewegungsanalyse aufgezeichnet. Untersucht wurde dann die ausgleichende Gleichgewichtsreaktion im Sinne der Verschiebung des Massenschwerpunktes COM nach vorne. Abgebrochen wurden die Messungen bei Plattformverschiebungen, die einen Ausfallschritt provozierten. Die unterschiedlichen Plattformverschiebungen wurden so gewählt, dass die Probanden zwischen der sogenannten Hüft- und Sprunggelenksstrategie wechseln mussten um die externen Gleichgewichtsreize auszugleichen. Bei kleinen externen Gleichgewichtsreizen werden diese auf Sprunggelenksebene kompensiert, steigt allerdings der externe Reiz, so muss der aufrechte Stand zunehmend durch Auslenkung im Hüftgelenk stabilisiert werden. Dieser Übergang von Sprunggelenksebene zur Hüftgelenksebene konnte im Simulationsmodell nachgebildet werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zu gesunden Probanden unabhängig deren Alters abweichende Gleichgewichtsreaktionen auf die Plattformverschiebung aufweisen. Es traten bereits bei kleineren Plattformverschiebungen stärkere Ausgleichsbewegungen auf. Dabei stabilisierten sich die Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom deutlich früher auf Hüftgelenksebene, was zur gegenläufigen Auslenkung des Oberkörpers führt. Zudem zeigten die Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom Anpassungsschwierigkeiten an die externen Gleichgewichtsreize. Dieses Verhalten konnte ähnlich aber nicht so stark ausgeprägt bei den älteren gesunden Probanden beobachtet werden. In der Simulation durch das Feedback-Modell konnten die Autoren zeigen, dass die Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom signifikant unterschiedliche Feedback-Stärken und Feedback-Skalierungen aufwiesen. Die globale Feedback-Stärke nahm von der Probandengruppe der jungen Gesunden zu der, der alten Gesunden und weiter zur Probandengruppe mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom ab.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten Verstärkungsfaktoren der Standuntersuchung bei bewegtem Untergrund zeigten, dass die Verstärkungsfaktoren der Probandengruppen IPS und PSP über denen der Referenzgruppe lagen. Die Verstärkungsfaktoren der Probandengruppe IPS waren dabei sehr ähnlich zu denen der Probanden der Referenzgruppe. Die Ähnlichkeit der Verstärkungsfaktoren der Probandengruppe IPS und der Referenzgruppe könnte an den, im Vergleich zur Arbeit von Kim et al., sehr kleinen Auslenkungswinkeln der Plattform liegen.

Besonderes auffällig waren die Verstärkungsfaktoren der Gruppe PSP, die deutliche größere Werte vor allem für das obere Körpersegment aufwiesen. Dies könnte darauf hinweisen, dass der Übergang der Stabilisierungsstrategie von der Sprunggelenksebene zur Hüftgelenksebene bei Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese schon bei sehr kleinen externen Gleichgewichtsreizen nahe der Wahrnehmungsschwelle erfolgt.

Das von Kim et al. verwendete Feedback-Modell war dem in dieser Arbeit verwendeten Simulationsmodell sehr ähnlich. Der maßgebliche Unterschied liegt dabei an der Verwendung eines multisegmentalen umgekehrten Pendels. Insbesondere ist die, bei Kim et al. das zentrale Nervensystem nachbildende, Kontrolleinheit mit

dem in dieser Arbeit verwendeten PID-Regler der neuronalen Kontrolleinheit im Wesentlichen gleichzusetzen. Die Abnahme der Feedback-Stärke bzw. des Verstärkungsfaktors mit der Probandengruppe, die von Kim et al. gezeigt wurde, konnte auch in dieser Arbeit bei den Konstanten K_p und K_d des PID-Reglers nachgewiesen werden.

Durch computergestützte posturographische Untersuchungen verglichen Ondo et al. (2000) Gleichgewichtsreaktionen von Probanden mit milder bis moderater progressiver supranukleärer Blickparese mit denen von Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom ähnlichen Alters und Krankheitsdauer (Hoehn und Yahr 1-2,5). Zudem wurden die Gleichgewichtsreaktionen mit denen einer Referenzgruppe bestehend aus gesunden Probanden passenden Alters und Geschlecht verglichen. Die Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese und Idiopathischem Parkinson-Syndrom wurden 12 Stunden nach der letzter Medikamenteneinnahme, also ohne übliche Dauermedikation untersucht. Die Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese wurden zusätzlich nach 45 Minuten nach der Einnahme einer festgesetzten oralen Dosis von Carbidopa und L-Dopa untersucht. Im Rahmen der Studie wurden der „Sensory Organization Test“ (SOT-Test, Gleichgewichtstestung auf der Posturographieplattform mit sechs verschiedenen Messbedingungen unter Veränderung der visuellen Messbedingung, der Bewegung des Untergrundes, sowie der Bewegung der Umgebung des Probanden) und der „Limits of Stability Test“ (LOS-Test, Gleichgewichtstestung auf der Posturographieplattform, bei der der Proband den Körperschwerpunkt so weit wie möglich in acht vorgegebene Richtungen verlagert ohne zu stürzen oder einen Ausfallschritt zu tätigen) durchgeführt.

Es zeigte sich, dass die Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese deutliche Auffälligkeiten der Gleichgewichtskontrolle haben. Es konnte gezeigt werden, dass der Stabilitätsrahmen der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese im LOS-Test deutlich eingeschränkter war, als der der Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom oder der Referenzgruppe, so dass eine Gewichtsverlagerung außerhalb diesen Rahmens zu einem Sturz führt. Im SOT-Test zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen. Es kam zu einer Verschlechterung der Gleichgewichtskontrolle bei einer gleichzeitigen Änderung der visuellen und propriozeptiven Information. Wurden bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese visuelle oder propriozeptive Informationen entfernt oder vermischt, konnten die Gleichgewichtsreize nicht mehr kompensiert werden. Dies spricht laut den Autoren am ehesten für ein vestibuläres Störungsbild im Rahmen der progressiver supranukleärer Blickparese. Die Dopamintherapie zeigte bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese keine Besserung der posturalen Kontrolle.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass, wie bei Ondo et al. für die Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und progressiver supranukleärer Blickparese gezeigt, unabhängig von der Probandengruppe ein Entzug der visuellen Information, einstellbar über die Messbedingung „Augen geschlossen“, eine signifikant erhöhte Gleichgewichtsreaktion hervorruft. Dieses Ergebnis konnte dabei für alle drei Probandengruppen und sowohl für den Stand bei unbewegtem als auch bei

bewegtem Untergrund gezeigt werden.

Anhand des verwendeten Simulationsmodells der Standkontrolle konnte die Annahme von Ondo et al., dass es sich beim Gleichgewichtsdefizit der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese um ein vestibuläres Störungsbild handelt, bekräftigt werden. Der Wert, der für den im Simulationsmodell verwendeten Wichtungsfaktor W_p für den propriorezeptiven Anteil des sensorischen Systems ermittelt wurde und der insbesondere für Probanden der Gruppe PSP bei einem Fehlen der visuellen Information nahezu 1 beträgt, legt eine beinahe ausschließliche propriozeptive Erfassung der externen Gleichgewichtsreize nahe. Dies wiederum könnte auf ein Fehlen der vestibulären Anteile des sensorischen Systems hindeuten und somit zum Gleichgewichtsdefizit beitragen.

6. Zusammenfassung

Posturale Defizite und dadurch bedingte Stürze treten bei Patienten mit Erkrankungen aus dem Parkinson-Formenkreis sehr häufig auf. Aufgrund der Stürze und den damit verbundenen, oftmals schweren Verletzungen kommt es zu einer zunehmenden Immobilisation der Patienten. Auch die Angst vor weiteren Stürzen kann für den Patienten einen erheblich einschränkenden Faktor darstellen, so dass es zu einer wachsenden sozialen Isolation sowie zu einem Verlust von Kondition und Beweglichkeit kommen kann.

Der aufrechte Stand des Menschen bedarf einer ständigen Interaktion und situationsabhängigen Bewertung der Umweltreize durch die einzelnen Sinnessysteme. Der Standinstabilität können dabei sowohl eine Störung einzelner Sinnessysteme, eine gestörte Informationsbewertung als auch im Rahmen der Erkrankung auftretende Symptome wie zunehmende Rigidität, Bradykinese oder auch Fehlhaltungen zugrundeliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden mögliche Unterschiede der posturalen Defizite bei Patienten mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom und progressiver supranukleärer Blickparese untersucht und mit einer gesunden Referenzgruppe verglichen. Dazu wurden die Gleichgewichtsreaktionen der Probanden bei unbewegtem und bewegtem Untergrund durch eine 3D-Ultraschall-Bewegungsanalyse in Echtzeit aufgezeichnet. Ebenfalls wurde eine computergestützte Simulation der menschlichen Standkontrolle zur Nachbildung der an den Probanden erhobenen Messdaten durchgeführt.

Es zeigte sich für die Untersuchung der Standkontrolle bei unbewegtem Untergrund, dass sich die Auslenkung des Druckschwerpunkts (COP) im Vergleich zur Auslenkung der Körpersegmente für die einzelnen Gruppen gegenläufig verhält. Dies kann den Schluss nahelegen, dass bei Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese, und beginnend auch bei Probanden mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom, bereits ohne externe Reize eine gesteigerte gegenläufige Bewegung des oberen zum unteren Körpersegment erfolgt, die zu einer posturalen Instabilität führen könnte. Es zeigten sich sehr niedrige Schwankgeschwindigkeiten und Schwankfrequenzen für die Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese, und weniger ausgeprägt auch für Probanden mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom, im Vergleich zur Referenzgruppe. Dies könnte auf eine ausgeprägte axiale Rigidität im Rahmen der Grunderkrankungen hinweisen. Das Fehlen visueller Informationen wirkte sich ähnlich auf das jeweils unterschiedliche Schwankverhalten der einzelnen Probandengruppen aus.

Die Gleichgewichtsreaktionen der Probanden bei bewegtem Untergrund wurden durch die Parameter Verstärkungsfaktor und zeitliche Verzögerung der Reizantwort,

ermittelt durch eine Fourieranalyse der aufgezeichneten Messdaten, charakterisiert. Der größte Verstärkungsfaktor wurde bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese festgestellt. Insbesondere war dieser überproportional hoch für die Randfrequenzen des untersuchten Frequenzbereichs. Besonderes ausgeprägt waren dabei die Gleichgewichtsreaktionen des oberen Körpersegments. Dies könnte darauf hinweisen, dass Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese auf sehr kleine Störungen des Gleichgewichts nahe oder gar unterhalb der Wahrnehmungsschwelle mit ausgeprägten nichtlinearen Ausgleichsbewegungen reagieren. Die Plattformauslenkung mit einem kleinen maximalen Auslenkungswinkel ($0,5^\circ$) führte bei allen Probandengruppen zu einem größeren Verstärkungsfaktor und damit zu einer größeren Ausgleichsbewegung auf den posturalen Reiz. Die Änderung des Verstärkungsfaktors war jedoch bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese im Vergleich zu den Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und der Referenzgruppe überproportional groß und nichtlinear. Dieser Unterschied könnte darauf hinweisen, dass die Störung der Standkontrolle, im Sinne einer zu hohen zentralen Gewichtung der externen Gleichgewichtsreize, die bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese zur nichtlinearen Änderung des Verstärkungsfaktors und zur unproportionalen Reizantwort führt, bei Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom nicht oder zumindest deutlich weniger ausgeprägt vorliegt. Die zeitliche Verzögerung der Gleichgewichtsantwort war bei allen Probandengruppen im Wesentlichen ähnlich. Dies lässt darauf schließen, dass sowohl die zentrale Wahrnehmung der posturalen Reize, die Geschwindigkeit deren Verarbeitung sowie die Generierung einer Gleichgewichtsreaktion bei den Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese bzw. Idiopathischem Parkinson-Syndrom, trotz der vorhandenen Störung der Reizskalierung, zum größten Teil intakt sind.

Um im Rahmen dieser Arbeit ausgewählte Parameter der posturalen Stabilisierung genauer untersuchen zu können, wurde ein bereits etabliertes Simulationsmodell der menschlichen Standkontrolle verwendet. In diesem computergestützten Simulationsmodell wird der menschliche Körper als umgekehrtes Pendel nachgebildet und mit einem vereinfachten Regelkreis die Stabilisierung des aufrechten Standes simuliert. Der Regelkreis erfasst eine Abweichung des Standes von der aufrechten Position durch ein sensorisches System und erzeugt basierend darauf in einer zentralen Kontrolleinheit (PID-Regler) eine Korrekturbewegung. Die in der Simulation ermittelten Konstanten der zentralen Kontrolleinheit (K_p , K_d) der Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und progressiver supranukleärer Blickparese zeigten sich gegenüber der Referenzgruppe vermindert. Dies führt zu einer geringeren Korrekturbewegung und kann somit einen nicht vollständigen Ausgleich der externen Gleichgewichtsreize erklären. Der tendenziell höhere Wichtungsfaktor (W_p) des sensorischen Systems bei Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese deutet auf eine verstärkte Gewichtung des propriozeptiven Systems im Vergleich zum vestibulären und visuellen System hin. Die ebenfalls tendenziell größere zeitliche Verzögerung im Regelkreis (τ_d) für die Probanden mit Idiopathischem Parkinson-Syndrom und progressiver supranukleärer Blickparese könnte darauf hinweisen, dass auch dies zur Störung der Gleichgewichtskontrolle beiträgt.

Literaturverzeichnis

- Adkin AL, Frank JS, Jog MS. 2003. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18(5):496–502. 29
- Ahlskog JE, Muentner MD. 2001. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*, 16:448–458. 18
- Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, Wesnes K, Kenny RA, Burn DJ. 2009. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(2):110–115. 28
- Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. 2001. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing*, 30(1):47–52. 28
- Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Gayton D. 1989. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiother Can*, 41:304–311. 36, 135
- Bloem BR. 1992. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 94 Suppl:S41–45. 28, 77
- Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwinderman AH. 2001. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*, 248(11):950–958. 77
- Bloem BR, Munneke M, Carpenter MG, Allum JH. 2003. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology*, 61(7):1023–1024. 77
- Bloem BR, Van Dijk JG, Beckley DJ, Roos RA, Remler MP, Bruyn GW. 1992. Altered postural reflexes in Parkinson's disease: a reverse hypothesis. *Med Hypotheses*, 39(3):243–247. 29
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. 1997. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*, 49:1284–1288. 20
- Burn DJ, Lees AJ. 2002. Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol*, 1(6):359–369. 77

- von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. 2005. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15:473–490. 13
- Ceballos-Baumann A, Schwarz M, Wessel K, Weiland T. 2011. Bewegungsstörungen. In: Berlit P, Hrsg. *Klinische Neurologie*, Bd 3. Springer. 21
- Ceballos-Baumann AO. 2005. Bewegungsstörungen. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B, Hrsg. *Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung*, Bd 2. Thieme. 4, 11, 13, 14, 15
- Collins JJ, De Luca CJ. 1993. Open-loop and closed-loop control of posture: a random-walk analysis of center-of-pressure trajectories. *Exp Brain Res*, 95(2):308–318. 10
- Contreras-Vidal JL, Gold DR. 2004. Dynamic estimation of hand position is abnormal in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 10(8):501–506. 28
- Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vazquez Rodriguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB. 2016. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86(18):1736–1743. 20
- Day BL, Guerraz M. 2007. Feedforward versus feedback modulation of human vestibular-evoked balance responses by visual self-motion information. *J Physiol (Lond)*, 582(Pt 1):153–161. 10
- Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Hrsg. 2005. *Physiologie*, Bd 4. Elsevier, Urban & Fischer. 2, 5, 7, 8, 9
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355:896–908. 19
- Deuschl G, Schupbach M, Knudsen K, Pinsker MO, Cornu P, Rau J, Agid Y, Schade-Brittinger C. 2013. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(1):56–61. 19
- Diener H, Putzki N. 2008. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme Georg Verlag. 16, 19

- Dietz V, Zijlstra W, Assaiante C, Trippel M, Berger W. 1993. Balance control in Parkinson's disease. *Gait Posture*, 1(2):77–84. 29
- Dimitrova D, Horak FB, Nutt JG. 2004. Postural muscle responses to multidirectional translations in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol*, 91(1):489–501. 28, 31
- Fahn S. 2003. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 991:1–14. 16
- Fahn S, Elton RL, and the UPDRS Development Committee. 1987. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, Hrsg. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 153–163. 31, 35, 36, 125
- Frenklach A, Louie S, Koop MM, Bronte-Stewart H. 2009. Excessive postural sway and the risk of falls at different stages of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24(3):377–385. 28
- Gehlen W, Delank H. 2010. Neurologie. Nr Bd. 1 in Thieme Flexible Taschenbücher. Thieme. 8
- Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. 2007. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22(1):41–47. 35, 36, 125
- Golbe LI, Medical Advisory Board of the Society for PSP. 1997. A clinical rating scale and staging system for progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 48. 37, 38
- Golbe LI, Ohman-Strickland PA. 2007. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*, 130:1552–1565. 37, 38, 141
- Graybiel AM. 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 13:244–254. 4
- Grimbergen YA, Langston JW, Roos RA, Bloem BR. 2009. Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Rev Neurother*, 9(2):279–290. 27, 31
- Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. 2004. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 17(4):405–415. 29, 78

- Hoehn MM, Yahr MD. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17:427–442. 35
- Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Muller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I, Boxer AL, Rajput A, Pantelyat A, Antonini A, Lang AE, Giese A, Mollenhauer B, Colosimo C, Kurz C, Nilsson C, Troakes C, Irwin DJ, Dickson DW, Gelpi E, Krismer F, Schellenberg GD, Respondek G, Rabinovici G, Wenning GK, Hoglinger GU, Morris HR, Litvan I, Rowe JB, Kassubek J, Corvol JC, Whitwell JL, Levin J, van Swieten J, Bhatia KP, Josephs KA, Seppi K, Golbe LI, Stamelou M, Grossman M, Nestor P, Dodel R, Lorenzl S, van Eimeren T, Arzberger T, Muller U, Meissner WG, Poewe W, Oertel WH, Compta Y, Bordelon Y. 2017. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*, 32(6):853–864. 22, 23, 24, 25, 26, 114, 118
- Horak FB, Nashner LM. 1986. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*, 55(6):1369–1381. 46, 47
- Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. 1992. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J Neurol Sci*, 111(1):46–58. 28
- Jacobs JV, Dimitrova DM, Nutt JG, Horak FB. 2005. Can stooped posture explain multidirectional postural instability in patients with Parkinson’s disease? *Exp Brain Res*, 166(1):78–88. 29
- Johansson R, Magnusson M, Akesson M. 1988. Identification of human postural dynamics. *IEEE Trans Biomed Eng*, 35(10):858–869. 47
- Karow, T and Lang-Roth, R. 2009. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden, Bd 17. Thomas Karow. 18, 19
- Kerr GK, Worringham CJ, Cole MH, Lacherez PF, Wood JM, Silburn PA. 2010. Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, 75:116–124. 35
- Kim S, Horak FB, Carlson-Kuhta P, Park S. 2009. Postural feedback scaling deficits in Parkinson’s disease. *J Neurophysiol*, 102(5):2910–2920. 84
- Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, Jellinger K, Verny M. 1998. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 55:1099–1102. 27

- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. 2009. Parkinson's disease. *Lancet*, 373:2055–2066. 10
- Lewis SJ, Barker RA. 2009. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(5):333–338. 17
- Liao K, Wagner J, Joshi A, Estrovich I, Walker MF, Strupp M, Leigh RJ. 2008. Why do patients with PSP fall? Evidence for abnormal otolith responses. *Neurology*, 70(10):802–809. 30
- Lindemann U, Nicolai S, Beische D, Becker C, Srulijes K, Dietzel E, Bauer S, Berg D, Maetzler W. 2010. Clinical and dual-tasking aspects in frequent and infrequent fallers with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 25(8):1040–1046. 30
- Litvan I. 2001. Diagnosis and management of progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol*, 21:41–48. 22
- Litvan I. 2003. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 18 Suppl 6:43–50. 20, 27
- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. 1996a. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47:1–9. 21
- Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D'Olhaberriague L, Chaudhuri KR, Pearce RK. 1996b. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 60:615–620. 20, 21, 27, 77
- Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. 1991. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 54(1):25–29. 28
- Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST. 1999. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*, 53:1292–1299. 22
- Lorenzl S. 2009. [Parkinson's disease and atypical Parkinson syndromes]. *MMW Fortschr Med*, 151:39–40. 24, 27
- Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. 2003. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord*, 18(6):652–658. 28

- Maurer C, Mergner T, Peterka RJ. 2004. Abnormal resonance behavior of the postural control loop in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 157(3):369–376. 31, 83
- Maurer C, Mergner T, Peterka RJ. 2006. Multisensory control of human upright stance. *Exp Brain Res*, 171(2):231–250. 49
- Maurer C, Peterka RJ. 2005. A new interpretation of spontaneous sway measures based on a simple model of human postural control. *J Neurophysiol*, 93(1):189–200. 46, 49
- Morris M, Iansek R, Smithson F, Huxham F. 2000. Postural instability in Parkinson's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Gait Posture*, 12(3):205–216. 28
- Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ, Burn DJ. 2001. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 124(Pt 7):1438–1449. 20
- Nishihori T, Aoki M, Jiang Y, Nagasaki S, Furuta Y, Ito Y. 2012. Effects of aging on lateral stability in quiet stance. *Aging Clin Exp Res*, 24(2):162–170. 47
- Oertel WH, Möller JC. 2005. Bewegungsstörungen. In: Ceballos-Baumann A, Conrad B, Hrsg. *Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)*, Bd 2. Thieme. 20, 21, 27
- Oie KS, Kiemel T, Jeka JJ. 2002. Multisensory fusion: simultaneous re-weighting of vision and touch for the control of human posture. *Brain Res Cogn Brain Res*, 14(1):164–176. 10
- Ondo W, Warrior D, Overby A, Calmes J, Hendersen N, Olson S, Jankovic J. 2000. Computerized posturography analysis of progressive supranuclear palsy: a case-control comparison with Parkinson's disease and healthy controls. *Arch Neurol*, 57(10):1464–1469. 86
- Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. 2014. *Physiologie*. DeL. 1, 9
- Parkinson J. 1817. *An Essay on the Shaking Palsy*. URL:<http://books.google.com> Stand: 28.10.2010. Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; London. 10
- Pasman EP, Murnaghan CD, Bloem BR, Carpenter MG. 2011. Balance problems with Parkinson's disease: are they anxiety-dependent? *Neuroscience*, 177:283–291. 29
- Peterka RJ. 2000. Postural control model interpretation of stabilogram diffusion analysis. *Biol Cybern*, 82(4):335–343. 82, 83

- Peterka RJ. 2002. Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*, 88:1097–1118. 10, 45, 46, 47, 82
- Prieto TE, Myklebust JB, Hoffmann RG, Lovett EG, Myklebust BM. 1996. Measures of postural steadiness: differences between healthy young and elderly adults. *IEEE Trans Biomed Eng*, 43(9):956–966. 48
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, van Swieten JC, Troakes C, Al Sarraj S, Gelpi E, Gaig C, Tolosa E, Oertel WH, Giese A, Roeber S, Arzberger T, Wagenpfeil S, Hoglinger GU. 2014. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*, 29(14):1758–1766. 24
- Scherfer E, Bohls C, Freiburger E, Heise KF, Hogan D. 2006. Berg-Balance-Scale - deutsche Version Übersetzung eines Instruments zur Beurteilung von Gleichgewicht und Sturzgefährdung. *Physioscience*, 2:59–66. 37, 135
- Schiebler TH, Schmidt W, Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Steininger B, Winckler J, Zilles K, van der Zypen E. 1999. *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*, Bd 8. Springer. 3, 4
- Schieppati M, Tacchini E, Nardone A, Tarantola J, Corna S. 1999. Subjective perception of body sway. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 66(3):313–322. 80
- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Halbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltete D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Kruger R, Pinsker MO, Amtage F, Regis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Czernecki V, Pineau F, Negovanska V, Welter ML, Corvol JC, Cornu P, Moller B, Nebel A, Witt K, Raethjen J, Meister IG, Kuhn J, Donner K, Kessler J, Kuhn A, Muller B, Faust K, Chabardes S, Pollak P, Fraix V, Rascol O, Arbus C, Danet L, Groiss SJ, Elben S, Hartmann C, Sudmeyer M, Ledily S, Sauvaget A, Trenkwalder C, Richter-Dreske W, Wachter T, Weiss D, Eusebio A, Azulay JP, Polo G, Pinto S, Levin J, Dornier S, Pene F, Hourton D, Quintin M, Hoffart-Jourdain C, Brocvielle H, Partowinia-Peters M, Balthasar K, Stein M, Harnisch S, Reuss A, Aminossadati B, Nasemann C, Stoker V, Diener HC, Lehmacher W, Keravel Y, Roosen K, Deuschl G, Agid Y, Schade-Brittinger C, Reuss A, Burchardi N, Houeto JL, Krack P, Schupbach M. 2013. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*, 368(7):610–622. 19

- Schwarz J, Storch A. 2007. Parkinson-Syndrome Grundlagen, Diagnostik und Therapie. W. Kohlhammer GmbH Stuttgart. 4, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28, 29
- Schweigart G, Mergner T. 2008. Human stance control beyond steady state response and inverted pendulum simplification. *Exp Brain Res*, 185(4):635–653. 47
- Sidiropoulos C, Lewitt PA. 2011. Localizing imbalance in progressive supranuclear palsy: is the thalamus the "fall guy"? *Neurology*, 77(2):92–93. 29
- Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R, Hrsg. 2013. Physiologie, Bd 6. Elsevier, Urban & Fischer. 10
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. 1964. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 10:333–359. 20
- Thümler R. 1999. Parkinson-Krankheit: ein Leitfaden für Betroffene und Therapeuten. Springer. 11
- Trepel M. 2008. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Elsevier, Urban & Fischer. 2, 4
- Valkovic P, Krafczyk S, Saling M, Benetin J, Botzel K. 2006. Postural reactions to neck vibration in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(1):59–65. 28, 81
- Welsch U. 2006. Sobotta Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie, Bd 2. Elsevier, Urban & Fischer. 5
- Wielinski CL, Erickson-Davis C, Wichmann R, Walde-Douglas M, Parashos SA. 2005. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 20(4):410–415. 24, 78
- Wiesmeier IK, Dalin D, Maurer C. 2015. Elderly Use Proprioception Rather than Visual and Vestibular Cues for Postural Motor Control. *Front Aging Neurosci*, 7:97. 80
- Williams DR, Watt HC, Lees AJ. 2006. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 77(4):468–473. 24, 27, 30, 31
- Winter DA. 1990. Biomechanics and Motor Control of Human Movement. Wiley. 50
- Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. 2002. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 72(6):721–725. 17, 77

- Wright WG, Gurfinkel VS, Nutt J, Horak FB, Cordo PJ. 2007. Axial hypertonicity in Parkinson's disease: direct measurements of trunk and hip torque. *Exp Neurol*, 208(1):38–46. 29
- zebris Medical GmbH. 2010. 3D-Messsysteme für Bewegungsanalyse und Navigation. URL:<http://www.zebris.de/deutsch/medizin/medizin-3dmesssysteme.php?navanchor=1010028> Stand: 13. Oktober 2010. 41
- Zwergal A, la Fougere C, Lorenzl S, Rominger A, Xiong G, Deutschenbaur L, Linn J, Krafczyk S, Dieterich M, Brandt T, Strupp M, Bartenstein P, Jahn K. 2011. Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology*, 77(2):101–109. 29

Tabellenverzeichnis

1.1. Bewegungsstörungen	7
1.2. Klassifikation der Parkinson-Syndrome	12
1.3. obligate Basiskriterien für PSP	22
1.4. obligate Ausschlusskriterien für PSP	23
1.5. Klinische Domänen mit diagnostischen Kernsymptomen	25
1.6. Klinische Hinweise u. neuroradiolog. Befunde	26
1.7. Diagnosesicherheit und Zuordnung der PSP-Varianten	26
3.1. Teilnahmekriterien	33
3.2. Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr	35
3.3. Unified Parkinson's Disease Rating Scale	36
3.4. Berg Balance Scale	37
3.5. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale	38
3.6. Progressive Supranuclear Palsy Staging System	38
3.7. Position der Ultraschallmarker am Probanden	41
3.8. Parameter zur Charakterisierung der Gleichgewichtsreaktion	49
4.1. Probandenkollektiv	54
B.1. Daten der gesunden Probanden (NP)	109
B.2. Daten der Probanden der Gruppe IPS	110
B.3. Erkrankungsdaten der Probandengruppe IPS	111
B.4. Daten der Probanden der Gruppe PSP	112
B.5. Erkrankungsdaten der Probandengruppe PSP	113
C.1. Core Clinical Features	118
C.2. Degrees of diagn. certainty, obtained by combinations of clin. features	124

Abbildungsverzeichnis

1.1. Lage der Basalganglien	2
1.2. Frontalschnitt durch das Endhirn	3
1.3. Substantia nigra, Pars compacta	5
1.4. Schematische Darstellung Projektionswege	6
3.1. Kippplattform	39
3.2. Aufbau der zebris Ultraschallbewegungsanalyse	40
3.3. Messprinzip der 3D Ultraschallbewegungsanalyse	41
3.4. Position der Ultraschallmarker	42
3.5. Anbringung der Ultraschallmarker	43
3.6. Versuchsaufbau	44
3.7. Kippstimulus	45
3.8. Beispiel eines Rohdatensatzes	47
3.9. Simulationsmodell der menschlichen Standkontrolle	48
4.1. RMS der COP-Verschiebung	55
4.2. RMS der linearen Auslenkung der Körpersegmente (a.p. / m.l.) . . .	56
4.3. RMS der linearen Auslenkung der Körpersegmente (AO / AG) . . .	57
4.4. MV der COP-Verschiebung	58
4.5. MV der linearen Auslenkung der Körpersegmente (a.p. / m.l.) . . .	58
4.6. MV der linearen Auslenkung der Körpersegmente (AO / AG) . . .	59
4.7. MFREQ der COP-Verschiebung	60
4.8. MFREQ der linearen Auslenkung der Körpersegmente (a.p. / m.l.) .	61
4.9. MFREQ der linearen Auslenkung der Körpersegmente (AO / AG) . .	61
4.10. Verstärkungsfaktor nach der visuellen Messbedingung AO	62
4.11. Verstärkungsfaktor nach der visuellen Messbedingung AG	63
4.12. Verstärkungsfaktor des oberen Körpersegments	63
4.13. Verstärkungsfaktor des unteren Körpersegments	64
4.14. Verstärkungsfaktor bei Plattformamplitude 0,5°	65
4.15. Verstärkungsfaktor bei Plattformamplitude 1°	65
4.16. Verstärkungsfaktor bei Plattformamplitude 0,5°	66
4.17. Verstärkungsfaktor bei Plattformamplitude 1°	67
4.18. Phasenverschiebung nach Messbedingung AO	67
4.19. Phasenverschiebung nach Messbedingung AG	68
4.20. Phasenverschiebung des oberen Körpersegments	68
4.21. Phasenverschiebung des unteren Körpersegments	69
4.22. Phasenverschiebung bei Plattformamplitude 0,5°	69



4.23. Phasenverschiebung bei Plattformamplitude 1°	70
4.24. Phasenverschiebung bei Plattformamplitude $0,5^\circ$	71
4.25. Phasenverschiebung bei Plattformamplitude 1°	72
4.26. Konstanten des PID-Reglers	73
4.27. Wichtungsfaktor W_p	74
4.28. zeitliche Verzögerung τ_d	75
4.29. mechanische Eigenschaften des Modellkörpers	76

Anhang

A. Patientenaufklärung

A.1. Patienteninformation

Die Patienteninformation wurde sehr umfangreich gestaltet, da innerhalb der Studie mehrere unterschiedliche Untersuchungen mit Patienten aus dem Parkinson-Formenkreis durchgeführt wurden. Es wurde im Rahmen dieser Arbeit nur ein Teil der darin beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

	KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	NEUROLOGISCHE KLINIK & POLIKLINIK IN ASSOZIATION MIT DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE NEUROIMMUNOLOGIE UND DEM FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT	
Patienteninformation und Einwilligungserklärung			
Untersuchungen des Stand- und Gangbildes bei Patienten mit verminderten Gleichgewichtsreflexen, mit Schwerpunkt auf Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises			
<p>Ärztlicher Leiter der Studie:</p> <p>Privatdozent Dr. med Kai Bötzel Neurologische Klinik Ludwig-Maximilians-Universität München Klinikum Großhadern 81377 München Tel.: 089/7095-0</p>			
<p>Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,</p> <p>Sie wurden gebeten, an der oben genannten Studie teilzunehmen, da bei Ihnen ein Parkinson-Syndrom besteht.</p> <p>Gangunsicherheit und Stürze sind ein vorherrschendes klinisches Merkmal der Parkinson-Syndrome. Wodurch diese erhöhte Sturzgefahr zustande kommt und welche Hirnregionen betroffen sein könnten, ist bis heute jedoch weitgehend unbekannt.</p> <p>Zum einen gibt es Hinweise auf Probleme in der Verarbeitung der Gleichgewichtsinformationen. Dieses besteht aus verschiedenen Systemen, die ihre Informationen zusammen tragen. So kann unser Körper auf die sich ständig wechselnden Ansprüche reagieren.</p> <p>In unserer Studie soll zum Einen Ihr Gleichgewichtssinn auf verschiedenen Ebenen funktionell charakterisiert werden. Dies soll im Stand und während des Gehens untersucht werden, um auf die in der Entstehung der Symptomatik involvierten Hirnregionen schließen zu können. Dabei würden wir während der Ganguntersuchung noch zusätzliche Untersuchungen der Symmetrie bzw. Asymmetrie ihres Gangbildes untersuchen.</p> <p>Im Rahmen der Studie soll bei Ihnen eine gründliche neurologische Untersuchung, sowie einige weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Diese weiteren Untersuchungen sind für Sie völlig schmerzfrei und dauern jeweils nur wenige Minuten. Im Detail umfassen diese Untersuchungen:</p>			

- eine Untersuchung der Augenbewegungen mittels einer Spezialbrille mit eingebauten Videokameras und
- verschiedene Untersuchungen des Gleichgewichtes im Stand. Sie werden dabei auf einer Plattform stehen, die Ihre Ausgleichsbewegungen unter verschiedenen Anforderungen aufzeichnet. Neben Messungen mit offenen und geschlossenen Augen im ungestörten Stand werden wir ihre Gleichgewichtsaktivität auch während ganz leichten Kippbewegungen des Untergrundes untersuchen. Zudem möchten wir diese Messungen auch durchführen, während Ihnen mit einem Reflexhammer leicht auf die Stirn geklopft wird, oder während kleine auf die Haut aufgeklebte Motoren im Nacken vibrieren.
- verschiedenen Untersuchungen des Gangbildes auf einem Laufband. Nach ein paar Minuten Eingewöhnungszeit werden Messungen unter verschiedenen Konditionen gemacht um somit Informationen über die Symmetrie ihres Gangbildes erhalten bzw. inwieweit ihr Gang durch externe Einflüsse positiv zu beeinflussen ist. Des Weiteren werden wir eine Untersuchung zur Ganginitiierung und des Transfers vom Sitz in den Stand durchführen.

Die verschiedenen Untersuchungen werden in verschiedenen Abteilung der Neurologie bzw. in Kooperation mit der Abteilung der physikalischen Medizin der LMU München an einem Tag durchgeführt.

Wir schätzen die Risiken dieser Studie als minimal ein. Das einzige aus unserer Sicht vorstellbare Risiko ist, dass sie während der Untersuchung stürzen. Das Sturzrisiko schätzen wir jedoch nicht höher ein als das Sturzrisiko, das Sie haben wenn Sie sich in ihrer häuslichen Umgebung fortbewegen. Sollten Sie nicht in der Lage sein einige der Untersuchungen ohne erhöhtes Sturzrisiko auszuführen, wird auf diese verzichtet.



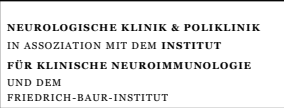

Zu Ihrer Sicherheit auf dem Hin- und Rückweg besteht für diese Studie eine Wege- und Unfallversicherung. Für Schäden, die durch die Messungen selbst auftreten, haftet die Universität. Andere Schäden, die nicht auf Grund unseres fehlerhaften Verhaltens auftreten könnten, sind nicht abgedeckt. Daher besteht keine verschuldensunabhängige Versicherung.

Ein persönlicher Nutzen wird Ihnen aus dieser Untersuchung nicht erwachsen, sie hilft uns jedoch Ihre Erkrankung besser zu verstehen und könnte in Zukunft zu neuen Therapie- und Diagnoseansätzen beitragen.



Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz selbstverständlich eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben und gespeichert aber nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form

verwendet, das heißt, weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. Kai Bötzel, Dr. Josef Ilmberger, Annika Plate, Dipl.-Psych. Anke Klein, Stefan Kammermeier. Die Unterlagen werden 5 Jahre im Klinikum Großhadern aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten ausschließlich in verschlüsselter Form verwendet.

A.2. Einverständniserklärung

Patienteninformation und Einwilligungserklärung Untersuchung zu Gleichgewichtsreflexen S. 4 von 5		
		
		
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 0 auto; width: 80%;"> <p style="text-align: center;">Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie</p> <p style="text-align: center;">Untersuchungen des Stand- und Gangbildes bei Patienten mit verminderten Gleichgewichtsreflexen, mit Schwerpunkt auf Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises</p> </div>		
<p>Ich, (Name des Patienten) _____, wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.</p> <p><u>Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist.</u></p> <p><u>Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten in verschlüsselter Form (pseudonymisiert) gespeichert und zu wissenschaftlichen Auswertungen verwendet werden. Ich behalte mir das Recht vor, jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Einwilligung zur Teilnahme zurückzuziehen und bin darüber informiert, dass mir dadurch keine Nachteile entstehen. Die erhobenen Daten werden dann irreversibel anonymisiert.</u></p> <p>Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.</p>		
_____ Ort / Datum	_____ Name des Probanden	_____ Unterschrift
_____ Ort / Datum	_____ Name des Prüfarztes	_____ Unterschrift

A.3. Datenschutzerklärung

Patienteninformation und Einwilligungserklärung Untersuchung zu Gleichgewichtsreflexen S. 5 von 5			
	KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	NEUROLOGISCHE KLINIK & POLIKLINIK IN ASSOZIATION MIT DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE NEUROIMMUNOLOGIE UND DEM FRIEDRICH-BAUR-INSTITUT	
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 0 auto; width: 80%;"><p style="text-align: center;">Datenschutzerklärung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung</p><p style="text-align: center;">Untersuchungen des Stand- und Gangbildes bei Patienten mit verminderten Gleichgewichtsreflexen, mit Schwerpunkt auf Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises</p></div>			
<p>Ich, (Name des Patienten) _____, wurde darüber informiert, dass bei dieser Studie die Vorschriften der ärztliche Schweigepflicht und des Datenschutzes eingehalten werden. Es werden persönliche Daten und Befunde erhoben, gespeichert und nur in verschlüsselter Form (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. dass weder Name noch Initialen oder das exakte Geburtsdatum im Verschlüsselungscode erscheinen. Autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden) können Einsicht in die Originaldaten nehmen. Dies dient vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit.</p> <p>Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten weiter verwendet. Die Daten werden dann irreversibel anonymisiert.</p> <p>Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf den Studienleiter und durch ihn beauftragte Personen beschränkt.</p> <p>Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.</p>			
_____ Ort / Datum	_____ Name des Probanden	_____ Unterschrift	

B. Daten der Studienteilnehmer

B.1. Referenzgruppe NP

In der folgenden Tabelle B.1 werden die erhobenen Daten der gesunden Probanden (NP) wie Alter, Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der Studienteilnahme dargestellt.

Referenz- gruppe NP	Alter (Jahre)	Geschlecht (männl./weibl.)	Grösse (cm)	Gewicht (kg)
NP 1	w	58	159	54
NP 2	m	60	173	70
NP 3	w	71	163	79
NP 4	w	51	179	73
NP 5	w	60	154	60
NP 6	w	52	170	63
NP 7	w	67	168	64
NP 8	w	57	168	63
NP 9	m	62	180	78
NP 10	m	46	168	105
NP 11	w	40	167	90
NP 12	w	73	155	57
NP 13	w	61	168	57
NP 14	m	60	174	81
NP 15	w	60	171	88
NP 16	w	70	165	72
NP 17	m	42	183	95
NP 18	m	61	183	115

Tabelle B.1.: Daten der Probanden der Referenzgruppe (NP)

B.2. Probandengruppe IPS

In der untenstehenden Tabelle B.2 werden die erhobenen Daten, wie Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der Probanden der Gruppe IPS dargestellt. Es werden desweiteren die Erkrankungsdauer und die Ergebnisse der verwendeten Bewertungs-

B. DATEN DER STUDIENTEILNEHMER

skalen (siehe Kapitel 3.1) zur Bestimmung des Erkrankungsgrades dargestellt (siehe Tabelle B.3).

Probanden- gruppe IPS	Geschlecht (männl./weibl.)	Alter (Jahre)	Grösse (cm)	Gewicht (kg)
IPS 1	m	66	177	77
IPS 2	m	72	170	72
IPS 3	m	72	176	81
IPS 4	w	73	157	65
IPS 5	m	71	176	93
IPS 6	m	66	180	75
IPS 7	w	69	168	69
IPS 8	m	63	179	66
IPS 9	m	72	167	48
IPS 10	m	70	181	84
IPS 11	w	66	162	62

Tabelle B.2.: Daten der Probanden mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom (Probandengruppe IPS)

B.3. Probandengruppe PSP

Im folgender Tabelle B.4 werden die erhobenen Daten, wie Geschlecht, Alter Grösse und Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung der Standkontrolle der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese dargestellt. Desweiteren werden die Erkrankungsdauer sowie die Ergebnisse aller verwendeten Bewertungssysteme (siehe Kapitel 3.1) zur Klassifizierung der progressiven supranukleären Blickparese werden dargestellt (siehe Tabelle B.5).

Probanden- gruppe IPS	Erkrankungs- dauer (Monate)	UPDRS (Punkte)					Stadium n. Hoehn&Yahr
		I	II	mod. III	\sum I-mod.III	PIGD	
IPS 1	48	3	14	12	29	5	2,5
IPS 2	180	2	21	10	33	6	3
IPS 3	108	3	15	20	38	9	2,5
IPS 4	144	1	16	14	31	4	2
IPS 5	168	1	23	11	35	6	1
IPS 6	120	2	9	7	18	3	2
IPS 7	72	2	12	7	21	3	1,5
IPS 8	216	2	20	13	35	12	3
IPS 9	180	2	14	12	28	6	2,5
IPS 10	96	2	13	18	33	2	2,5
IPS 11	120	0	10	13	23	6	3

Tabelle B.3.: Erkrankungsdaten der Probanden mit Idiopatischem Parkinson-Syndrom (Probandengruppe IPS)

B. DATEN DER STUDIENTEILNEHMER

Probanden- gruppe PSP	Geschlecht (männl./weibl.)	Alter (Jahre)	Grösse (cm)	Gewicht (kg)
PSP 1	m	68	174	76
PSP 2	w	74	168	68
PSP 3	m	70	172	87
PSP 4	m	60	176	65
PSP 5	w	70	156	56
PSP 6	w	60	164	123
PSP 7	w	74	165	56
PSP 8	w	66	168	55
PSP 9	w	65	162	62
PSP 10	w	65	161	60
PSP 11	w	65	162	70
PSP 12	m	69	174	68
PSP 13	m	70	178	82
PSP 14	w	65	168	75
PSP 15	w	64	162	68
PSP 16	m	69	183	102
PSP 17	w	69	167	52

Tabelle B.4.: Daten der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese (Probanden-
gruppe PSP)

Probanden- gruppe PSP	Erkrankungs- dauer (Monate)	UPDRS (Punkte)					Berg-Balance Scale (Pkt.)	PSP-Rating Scale (Pkt.)	PSP Staging
		I	II	mod. III	\sum I-mod.III	PIGD			
PSP 1	-	3	16	14	33	7	-	34	2
PSP 2	9	2	11	15	28	6	46	30	2
PSP 3	30	1	15	15	31	7	49	22	2
PSP 4	8	4	7	10	21	14	53	23	2
PSP 5	9	3	13	26	42	12	47	24	2
PSP 6	12	1	8	11	20	6	53	17	2
PSP 7	-	2	6	13	21	12	-	17	2
PSP 8	6	6	4	9	19	5	46	18	2
PSP 9	10	5	12	16	33	6	45	27	2
PSP 10	9	2	15	13	30	9	49	26	2
PSP 11	11	3	17	14	34	7	54	35	2
PSP 12	10	4	17	18	39	10	38	31	2
PSP 13	10	1	5	5	11	3	41	24	2-3
PSP 14	5	3	13	18	34	12	49	42	2
PSP 15	24	3	16	13	32	9	42	34	2
PSP 16	10	5	10	11	26	5	48	34	2
PSP 17	4	2	15	20	37	12	-	36	2

Tabelle B.5.: Erkrankungsdaten der Probanden mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP)

C. MDS-Diagnosekriterien der Progressiven Supranukleären Blickparese

Im Folgenden werden die 2016 neu erarbeiteten, klinischen Diagnosekriterien für die Progressive Supranukleäre Blickparese der International Movement Disorders Society (Hoglinger et al. 2017) im Original dargestellt.

C.1. Grundlegende Diagnosekriterien

Zur Diagnosestellung einer progressiven supranukleären Blickparese müssen die obligate Basiskriterien, die auf eine sporadische, im Erwachsenenalter beginnende und progressive neurodegenerative Erkrankung hinweisen, erfüllt sein. Zudem müssen die obligaten Ausschlusskriterien ausgeschlossen und kontextabhängige Ausschlusskriterien weitergehend untersucht werden (Hoglinger et al. 2017).

Basic Features

B1: Mandatory inclusion criteria

1. Sporadic occurrence¹
2. Age 40 or older at onset² of first PSP-related symptom³
3. Gradual progression of PSP-related symptoms³

B2: Mandatory exclusion criteria⁴

Clinical findings

1. Predominant, otherwise unexplained impairment of episodic memory, suggestive of AD

¹MAPT rare variants (mutations) may lead to inherited phenocopies of the sporadic disease with a Mendelian trait pattern.

²MAPT rare variants carriers may have earlier disease onset.

³Consider any new onset neurological, cognitive, or behavioral deficit that subsequently progresses during the clinical course in absence of other identifiable cause as a PSP-related symptom.

⁴Suggestive of other conditions, which may mimic aspects of PSP clinically.

2. Predominant, otherwise unexplained autonomic, e.g., orthostatic hypotension (orthostatic reduction in blood pressure after 3 minutes standing, ≥ 30 mmHg systolic or ≥ 15 mmHg diastolic), suggestive of multiple system atrophy or Lewy body disease
3. Predominant, otherwise unexplained visual hallucinations or fluctuations in alertness, suggestive of dementia with Lewy bodies
4. Predominant, otherwise unexplained multisegmental upper and lower motor neuron signs, suggestive of motor neuron disease (pure upper motor neuron signs are not an exclusion criterion)
5. Sudden onset or step-wise or rapid progression of symptoms, in conjunction with corresponding imaging or laboratory findings, suggestive of vascular etiology, autoimmune encephalitis, metabolic encephalopathies, or prion disease
6. History of encephalitis
7. Prominent appendicular ataxia
8. Identifiable cause of postural instability, e.g., primary sensory deficit, vestibular dysfunction, severe spasticity, or lower motor neuron syndrome

Imaging findings

1. Severe leukoencephalopathy, evidenced by cerebral imaging
2. Relevant structural abnormality, e.g., normal pressure or obstructive hydrocephalus; basal ganglia, diencephalic, mesencephalic, pontine or medullary infarctions, hemorrhages, hypoxic-ischemic lesions, tumors, or malformations

B3: Context dependent exclusion criteria⁴⁵

Imaging findings

1. In syndromes with sudden onset or step-wise progression, exclude stroke, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) or severe cerebral amyloid angiopathy, evidenced by diffusion-weighted imaging (DWI), fluid attenuated inversion recovery, or T2*-MRI
2. In cases with very rapid progression, exclude cortical and subcortical hyperintensities on DWI-MRI suggestive of prion disease

Laboratory findings

1. In patients with PSP-CBS, exclude primary AD pathology (typical CSF constellation [i.e., both elevated total tau/phospho-tau protein and reduced b-amyloid 42] or pathological b-amyloid PET imaging)

⁴⁵Need to be verified only if suggestive clinical findings are present.

2. In patients aged <45 years, exclude
 - a. Wilson's disease (e.g., reduced serum ceruloplasmin, reduced total serum copper, increased copper in 24 hour urine, and Kayser-Fleischer corneal ring)
 - b. Niemann-Pick disease, type C (e.g., plasma cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triol level, filipin test on skin fibroblasts)
 - c. Hypoparathyroidism
 - d. Neuroacanthocytosis (e.g., Bassen-Kornzweig, Levine Critchley, McLeod disease)
 - e. Neurosyphilis
3. In rapidly progressive patients, exclude
 - a. Prion disease (e.g., elevated 14-3-3, neuron-specific enolase, very high total tau protein [$>1,200$ pg/mL], or positive real-time quaking-induced conversion in CSF)
 - b. Paraneoplastic encephalitis (e.g., anti-Ma1, Ma2 antibodies)
4. In patients with suggestive features (i.e., gastrointestinal symptoms, arthralgias, fever, younger age, and atypical neurological features such as myorhythmia), exclude Whipple's disease (e.g., T. Whipplei DNA polymerase chain reaction in CSF)

Genetic findings⁶

1. MAPT rare variants (mutations) are no exclusion criterion, but their presence defines inherited, as opposed to sporadic PSP.
2. MAPT H2 haplotype homozygosity is not an exclusion criterion, but renders the diagnosis unlikely.
3. LRRK2 and Parkin rare variants have been observed in patients with autopsy confirmed PSP, but their causal relationship is unclear so far.
4. Known rare variants in other genes are exclusion criteria, because they may mimic aspects of PSP clinically, but differ neuropathologically; these include
 - a. Non-MAPT associated frontotemporal dementia (e.g., C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B)
 - b. PD (e.g., SYNJ1, GBA)
 - c. AD (APP, PSEN1, PSEN2)

⁶Perform genetic counseling and testing, if at least one first- or second-degree relative has a PSP-like syndrome with a Mendelian inheritance trait or known rare variants; high-risk families may be identified as described elsewhere; the list of genes proposed reflects current knowledge and will evolve with time.

- d. Niemann-Pick disease, type C (NPC1, NPC2)
- e. Kufor-Rakeb syndrome (ATP13A2)
- f. Perry syndrome (DCTN1)
- g. Mitochondrial diseases (POLG, mitochondrial rare variants)
- h. Dentatorubral pallidoluysian atrophy (ATN1)
- i. Prion-related diseases (PRNP)
- j. Huntington's disease (HTT)
- k. Spinocerebellar ataxia (ATXN1, 2, 3, 7, 17)

C.2. Klinische Kernsymptome

Die Diagnose wird aus der Kombination von Symptomen aus vier klinisch, funktionalen Bereichen, den sogenannten Domänen (functional domains), ermittelt. Diese Kernbereiche sind dabei Störungen der Okulomotorik, posturale Instabilität, Akinesie und kognitive Störungen. Jedem dieser Bereiche sind drei Kernsymptome zugeordnet, welche mit unterschiedlicher Vorhersagesicherheit für die pathologische Diagnose einer progressive supranukleäre Blickparese stehen.

operante Definitionen der klinischen Kernsymptome

(Operationalized definitions of core clinical features, supportive clinical clues, and supportive imaging findings.)

Ocular motor dysfunction

O1: Vertical supranuclear gaze palsy

A clear limitation of the range of voluntary gaze in the vertical more than in the horizontal plane, affecting both up- and downgaze, more than expected for age, which is overcome by activation with the vestibulo-ocular reflex; at later stages, the vestibulo-ocular reflex may be lost, or the maneuver prevented by nuchal rigidity.

O2: Slow velocity of vertical saccades

Decreased velocity (and amplitude) of vertical greater than horizontal saccadic eye movements; this may be established by quantitative measurements of saccades, such as infrared oculography, or by bedside testing; gaze should be assessed by command ("Look at the flicking finger") rather than by pursuit ("Follow my finger"), with the target >20 degrees from the position of primary gaze; to be diagnostic, saccadic movements

C. MDS-DIAGNOSEKRITERIEN DER PROGRESSIVEN SUPRANUKLEÄREN BLICKPARESE

Levels of Certainty	Clinical Domain			
	Ocular Motor Dysfunction	Postural Instability	Akinesia	Cognitive Dysfunction
Level 1	O1: Vertical supra-nuclear gaze palsy	P1: Repeated unprovoked falls within 3 years	A1: Progressive gait freezing within 3 years	C1: Speech/language disorder, i.e., nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia or progressive apraxia of speech
Level 2	O2: Slow velocity of vertical saccades	P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years	A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial, and levodopa resistant	C2: Frontal cognitive/behavioral presentation
Level 3	O3: Frequent macro square wave jerks or „eyelid opening apraxia“	P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years	A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive	C3: Corticobasal syndrome

Tabelle C.1.: Levels with lower numbers are considered to contribute higher certainty to a diagnosis of PSP than levels with higher numbers (Hoglinger et al. 2017).

are slow enough for the examiner to see their movement (eye rotation), rather than just initial and final eye positions in normal subjects; a delay in saccade initiation is not considered slowing; findings are supported by slowed or absent fast components of vertical optokinetic nystagmus (i.e., only the slow following component may be retained).

O3: Frequent macro square wave jerks or „eyelid opening apraxia“

Macro square wave jerks are rapid involuntary saccadic intrusions during fixation, displacing the eye horizontally from the primary position, and returning it to the target after 200 to 300 milliseconds; most square wave jerks are <1 degree in amplitude and rare in healthy controls, but up to 3 to 4 degrees and more frequent (>10/min) in PSP.⁵⁰ „Eyelid opening apraxia“ is an inability to voluntarily initiate eyelid opening after a period of lid closure in the absence of involuntary forced eyelid closure (i.e., blepharospasm); the term is written in quotation marks because the inability to initiate eyelid opening is often attributed to activation of the pretarsal component of the orbicularis oculi (i.e., pretarsal blepharospasm) rather than failure to activate the levator palpebrae.

Postural Instability

P1: Repeated unprovoked falls within 3 years

Spontaneous loss of balance while standing, or history of more than one unprovoked fall, within 3 years after onset of PSP-related features.

P2: Tendency to fall on the pull-test within 3 years

Tendency to fall on the pull-test if not caught by examiner, within 3 years after onset of PSP-related features. The test examines the response to a quick, forceful pull on the shoulders with the examiner standing behind the patient and the patient standing erect with eyes open and feet comfortably apart and parallel, as described in the MDS-UPDRS item 3.12.

P3: More than two steps backward on the pull-test within 3 years

More than two steps backward, but unaided recovery, on the pull-test, within 3 years after onset of PSP-related features.

Akinesia

A1: Progressive gait freezing within 3 years

Sudden and transient motor blocks or start hesitation are predominant within 3 years after onset of PSP-related symptoms, progressive and not responsive to levodopa; in the early disease course, akinesia may be present, but limb rigidity, tremor, and dementia are absent or mild.

A2: Parkinsonism, akinetic-rigid, predominantly axial and levodopa resistant

Bradykinesia and rigidity with axial predominance, and levodopa resistance (see Clinical Clue CC1 for operationalized definition).

A3: Parkinsonism, with tremor and/or asymmetric and/or levodopa responsive

Bradykinesia with rigidity and/or tremor, and/or asymmetric predominance of limbs, and/or levodopa responsiveness (see Clinical Clue CC1 for operationalized definition).

Cognitive dysfunction

C1: Speech/language disorder

Defined as at least one of the following features, which has to be persistent (rather than transient):

1. Nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (nfaP-PA) or Loss of grammar and/or telegraphic speech or writing
2. Progressive apraxia of speech (AOS)

Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions or slow syllabically segmented prosodic speech patterns with spared single-word comprehension, object knowledge, and word retrieval during sentence repetition

C2: Frontal cognitive/behavioral presentation

Defined as at least three of the following features, which have to be persistent (rather than transient):

1. Apathy

Reduced level of interest, initiative, and spontaneous activity; clearly apparent to informant or patient.

2. Bradyphrenia

Slowed thinking; clearly apparent to informant or patient.

3. Dysexecutive syndrome

E.g., reverse digit span, Trails B or Stroop test, Luria sequence (at least 1.5 standard deviations below mean of age- and education-adjusted norms).

4. Reduced phonemic verbal fluency

E.g., „D, F, A, or S“ words per minute (at least 1.5 standard deviations below mean of age- and education-adjusted norms).

5. Impulsivity, disinhibition, or perseveration

E.g., socially inappropriate behaviors, overstuffing the mouth when eating, motor recklessness, applause sign, palilalia, echolalia

C3: CBS

Defined as at least one sign each from the following two groups (may be asymmetric or symmetric):

1. Cortical signs
 - a. Orobuccal or limb apraxia.
 - b. Cortical sensory deficit.
 - c. Alien limb phenomena.
(more than simple levitation).
2. Movement disorder signs
 - a. Limb rigidity.
 - b. Limb akinesia.
 - c. Limb myoclonus.

Clinical clues

CC1: Levodopa resistance

Levodopa resistance is defined as improvement of the MDS-UPDRS motor scale by 30%; to fulfill this criterion patients should be assessed having been given at least 1,000 mg (if tolerated) at least 1 month OR once patients have received this treatment they could be formally assessed following a challenge dose of at least 200 mg.

CC2: Hypokinetic, spastic dysarthria

Slow, low volume and pitch, harsh voice.

CC3: Dysphagia

Otherwise unexplained difficulty in swallowing, severe enough to request dietary adaptations.

CC4: Photophobia

Intolerance to visual perception of light attributed to adaptative dysfunction.

Imaging findings

IF1: Predominant midbrain atrophy or hypometabolism

Atrophy or hypometabolism predominant in midbrain relative to pons, as demonstrated, e.g., by MRI or [^{18}F]DG-PET.

IF2: Postsynaptic striatal dopaminergic degeneration

Postsynaptic striatal dopaminergic degeneration, as demonstrated, e.g., by [^{123}I]IBZM-SPECT or [^{18}F]-DMFP-PET.

diagnostische Sicherheitsgrade

Diagnostic Certainty	Definition	Combinations	Predominance Type	Abbreviation
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	Neuropathological diagnosis	Any clinical presentation	def. PSP
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP <i>Suitable for therapeutic and biological studies</i>	(O1 or O2) + (P1 or P2) (O1 or O2) + A1 (O1 or O2) + (A2 or A3) (O1 or O2) + C2	PSP with Richardson's syndrome PSP with progressive gait freezing PSP with predominant parkinsonism PSP with predominant frontal presentation	prob. PSP-RS prob. PSP-PGF prob. PSP-P prob. PSP-F
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP <i>Suitable for descriptive epidemiological studies and clinical care</i>	O1 O2 + P3 A1 (O1 or O2) + C1 (O1 or O2) + C3	PSP with predominant ocular motor dysfunction PSP with Richardson's syndrome poss. PSP with progressive gait freezing PSP with predominant speech/ language disorder ⁷ PSP with predominant CBS ⁷	PSP-OM PSP-RS poss. PSP-PGF poss. PSP-SL poss. PSP-CBS
Fortsetzung auf nächster Seite				

⁷Probable 4R-tauopathy (i.e., either PSP or CBD).

Tabelle C.2 – fortgesetzt –

Diagnostic Certainty	Definition	Combinations	Predominance Type	Abbreviation
Suggestive of PSP	Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP <i>Suitable for early identification</i>	O2 or O3	PSP with predomi- nant ocular motor dysfunction	s.o. PSP-OM
		P1 oder P2	PSP with predomi- nant postural instabi- lity	s.o. PSP-PI
		O3 + (P2 or P3)	PSP with Richard- son's syndrome	s.o. PSP-RS
		(A2 oder A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3 or CC4)	PSP with predomi- nant parkinsonism	s.o. PSP-P
		C1	PSP with predomi- nant speech/ language disorder	s.o. PSP-SL
		C2+ (O3 or P3)	PSP with predomi- nant frontal presenta- tion	s.o. PSP-F
		C3	PSP with predomi- nant CBS	s.o. PSP-CBS

Tabelle C.2.: The basic features B1, B2, B3 (siehe Anhang C.1) apply for all probable, possible, and suggestive criteria. Core clinical features are defined by their functional domain (ocular motor dysfunction [O], postural instability [P], akinesia [A], and cognitive dysfunction [C]), and stratified by presumed levels of certainty (1 [highest], 2 [mid], 3 [lowest]) they contribute to the diagnosis of PSP (siehe Tabelle C.1). Supportive clinical clues (CC) and operationalized definitions of clinical features and clinical clues are given (siehe Anhang C.2)

D. Skalen und Scores

D.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale wird sowohl zur Beurteilung des Schweregrades, als auch zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Parkinson-Erkrankung verwendet (Fahn et al. 1987). Es können maximal 199 Punkte erreicht werden, dies spricht für eine sehr starke Behinderung. Null Punkte dagegen bedeuten keinerlei Behinderung. Im modifizierten Teil III gehen die motorischen Fähigkeiten aller untersuchten Körperteile einzeln in die Bewertung ein (Goetz et al. 2007).

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1 Intellektuelle Einschränkung:

- 0 Keine.
- 1 Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.
- 2 Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.
- 3 Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.
- 4 Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten. Kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen. Benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe. Kann nicht mehr alleine gelassen werden.

2 Denkstörungen (als Folge von Demenz oder Medikamenten- Intoxikationen):

- 0 Keine.
- 1 Lebhaftige Träume
- 2 "Gutartige" Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.

D. SKALEN UND SCORES

- 3 Gelegentliche bis häufige Halluzinationen und Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken
- 4 Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.
- 3 Depression
 - 0 Nicht vorhanden.
 - 1 Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühle stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.
 - 2 Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).
 - 3 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
 - 4 Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.
- 4 Motivation/ Initiative:
 - 0 Normal.
 - 1 Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
 - 2 Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
 - 3 Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
 - 4 In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.
- II Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in On/ Off- Perioden ermitteln)
 - 5 Sprache:
 - 0 Normal.
 - 1 Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
 - 2 Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
 - 3 Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
 - 4 Meistens unverständlich.
 - 6 Speichelsekretion:
 - 0 Normal.
 - 1 Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
 - 2 Mäßig vermehrter Speichel; eventuell minimaler Speichelaustritt.

- 3 Deutlich vermehrter Speichel mit leichtem Speichelaustritt.
- 4 Ausgeprägter Speichelaustritt, muß ständig ein Papiertuch oder Taschentuch benutzen.
- 7 Schlucken:
 - 0 Normal.
 - 1 Seltenes Würgen/ Verschlucken.
 - 2 Gelegentliches Würgen/ Verschlucken.
 - 3 Weiche Nahrung erforderlich.
 - 4 Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.
- 8 Handschrift:
 - 0 Normal.
 - 1 Etwas langsam oder klein.
 - 2 Mäßig langsam oder klein, sämtliche Wörter leserlich.
 - 3 Stark beeinträchtigt, nicht alle Wörter leserlich.
 - 4 Die Mehrzahl der Wörter unleserlich.
- 9 Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:
 - 0 Normal.
 - 1 Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
 - 2 Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
 - 3 Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
 - 4 Muss gefüttert werden.
- 10 Anziehen:
 - 0 Normal.
 - 1 Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
 - 2 Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
 - 3 Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
 - 4 Hilflos.
- 11 Hygiene
 - 0 Normal.
 - 1 Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
 - 2 Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei der Körperpflege sehr langsam.

D. SKALEN UND SCORES

- 3 Braucht beim Waschen, Zähnebürsten, Haarekämmen und beim Gang auf die Toilette Hilfe.
- 4 Blasen-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel
- 12 Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:
 - 0 Normal.
 - 1 Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
 - 2 Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.
 - 3 Beginnt, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.
 - 4 Hilflos.
- 13 Fallen (unabhängig von Starre):
 - 0 Kein.
 - 1 Seltenes Fallen.
 - 2 Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.
 - 3 Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.
 - 4 Fällt häufiger als einmal pro Tag.
- 14 Erstarren beim Gehen:
 - 0 Kein.
 - 1 Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.
 - 2 Gelegentliches Erstarren beim Gehen.
 - 3 Regelmäßiges Erstarren beim Gehen. Gelegentlich Fallen nach Erstarren.
 - 4 Häufiges Fallen nach Erstarren.
- 15 Gehen:
 - 0 Normal.
 - 1 Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung, das Bein nachzuziehen.
 - 2 Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.
 - 3 Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.
 - 4 Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.
- 16 Tremor:
 - 0 Keiner.
 - 1 Leicht und selten auftretend.

- 2 Mäßig; für den Patienten lästig.
 - 3 Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.
 - 4 Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.
- 17 Sensorische Beschwerden in Verbindung mit dem Parkinson-Syndrom:
- 0 Keine.
 - 1 Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
 - 2 Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.
 - 3 Häufig schmerzhaft empfindungen.
 - 4 Unerträgliche Schmerzen.

III Motorische Untersuchung (jeweils getrennt in On/ Off- Perioden ermitteln)

- 18 Sprache:
- 0 Normal.
 - 1 Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
 - 2 Monoton, verwaschen, aber verständlich: mäßig behindert.
 - 3 Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
 - 4 Unverständlich.
- 19 Gesichtsausdruck:
- 0 Normal.
 - 1 Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein.
 - 2 Leichte, aber eindeutige abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
 - 3 Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
 - 4 Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck: Lippen stehen um 7mm auseinander.
- 20 Ruhetremor (jeweils für Gesicht, rechte und linke Hand, rechten und linken Fuß ermitteln):
- 0 Nicht vorhanden.
 - 1 Leicht und selten vorhanden.
 - 2 Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
 - 3 Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
 - 4 Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
- 21 Aktions- oder Haltungstremor der Hände (jeweils für rechts und links ermitteln):

- 0 Nicht vorhanden.
 - 1 Leicht; bei Bewegung vorhanden.
 - 2 Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
 - 3 Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
 - 4 Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.
- 22 Rigidität (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Jeweils für Nacken, rechte und linke obere Extremität und rechte und linke untere Extremität ermitteln.):
- 0 Nicht vorhanden.
 - 1 Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
 - 2 Leicht bis mäßig.
 - 3 Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
 - 4 Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.
- 23 Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Jeweils für rechts und links ermitteln):
- 0 Normal.
 - 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 - 2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 - 3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 - 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.
- 24 Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert. Jeweils für rechts und links ermitteln):
- 0 Normal.
 - 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 - 2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 - 3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 - 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.

- 25 Rasch wechselnde Bewegung der Hände (Pronations- Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig. Jeweils für rechts und links ermitteln):
- 0 Normal.
 - 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 - 2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 - 3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 - 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.
- 26 Agilität der Beine (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5cm betragen. Jeweils für rechts und links ermitteln):
- 0 Normal.
 - 1 Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
 - 2 Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
 - 3 Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegung oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
 - 4 Kann die Aufgabe kaum ausführen.
- 27 Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradlehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen):
- 0 Normal.
 - 1 Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
 - 2 Stößt sich an den Armlehnen hoch.
 - 3 Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
 - 4 Kann nicht ohne Hilfe aufstehen.
- 28 Haltung:
- 0 Normal aufrecht.
 - 1 Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei älteren Menschen normal sein.
 - 2 Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
 - 3 Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose, kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.

4 Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29 Gang:

0 Normal.

1 Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.

2 Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.

3 Starke Gangstörung, benötigt Hilfe.

4 Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

30 Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen gerade steht. Der Patient ist darauf vorbereitet.):

0 Normal.

1 Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.

2 Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.

3 Sehr instabil; neigt dazu spontan das Gleichgewicht zu verlieren.

4 Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31 Bradykinese und Hypokinese des Körpers

(Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut):

0 Keine.

1 Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.

2 Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.

3 Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A Dyskinesien

32 Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? (Anamnestische Angaben)

0 Keine.

- 1 1 - 25% des Tages.
- 2 26 - 50% des Tages.
- 3 51 - 75% des Tages.
- 4 76 - 100% des Tages.

33 Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.)

- 0 Keine Behinderung.
- 1 Leichte Behinderung.
- 2 Mäßige Behinderung.
- 3 Starke Behinderung.
- 4 Vollständige Behinderung.

34 Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0 Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1 Leicht.
- 2 Mäßig.
- 3 Stark.
- 4 Ausgeprägt.

35 Auftreten von Dystonie am frühen Morgen? (Anamnestische Angaben)

- 0 Nein.
- 1 Ja.

B Klinische Fluktuationen

36 Gibt es nach einer Medikamenteneinnahme zeitlich vorhersagbare „Off“-Perioden?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

37 Gibt es zeitlich nicht vorhersagbare „Off“-Perioden?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

38 Treten „Off“-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

D. SKALEN UND SCORES

39 Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im „Off“-Stadium?

- 0 Überhaupt nicht.
- 1 1 - 25% des Tages.
- 2 26 - 50% des Tages.
- 3 51 - 75% des Tages.
- 4 76 - 100% des Tages.

C Anderweitige Komplikationen

40 Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

41 Leidet der Patient an Schlafstörungen?
(z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit)

- 0 Nein.
- 1 Ja.

42 Hat der Patient orthostatische Symptome?

- 0 Nein.
- 1 Ja.

D.2. Berg Balance Scale

Um das Gleichgewicht bei älteren Personen in Alltagssituationen objektiv zu bewerten, wird die Berg Balance Scale verwendet (Berg et al. 1989). Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Gleichgewichtsfunktionen der Probanden anhand der deutschen Version der Berg Balance Scale untersucht (Scherfer et al. 2006).

Berg Balance Scale (dt. Version nach Scherfer et al. 2006)

Item-Nr.	Kurztitel der Aufgabe	Bewertung 0 - 4
1	Vom Sitzen zum Stehen	
2	Stehen ohne Unterstützung	
3	Sitzen ohne Unterstützung	
4	Vom Stehen zum Sitzen	
5	Transfers	
6	Stehen mit geschlossenen Augen	
7	Stehen mit Füßen dicht nebeneinander (enger Fußstand)	
8	Mit ausgestrecktem Arm nach vorne reichen	
9	Gegenstand vom Boden aufheben	
10	Sich umdrehen, um nach hinten zu schauen	
11	Sich um 360° drehen	
12	Abwechselnd die Füße auf eine Fußbank/ Stufe stellen	
13	Stehen mit einem Fuß vor dem anderen (Tandemstand)	
14	Auf einem Bein stehen (Einbeinstand)	

Allgemeine Anweisungen

Bitte demonstrieren Sie jede Aufgabe und/oder geben Sie die Instruktion wie beschrieben. Beim Bewerten notieren Sie bitte als Punktwert die niedrigste zutreffende Kategorie des jeweiligen Items, die der Patient sicher schafft.

Beispiel für Item-Nr. 1: Ein Proband versucht mehrere Male mit Einsatz der Hände aufzustehen, schafft es aber nicht oder läuft sofort Gefahr, dabei das Gleichgewicht zu verlieren. Mit etwas Unterstützung (z.B. Halten an Hand und Ellenbogen, jedoch ohne zu ziehen) kann er aber aufstehen und steht auch sicher. In diesem Falle wäre das Item mit 1 zu bewerten.

Beispiel für Item-Nr. 13: Ein Proband stellt einen Fuß deutlich vor den anderen (mit Abstand zwischen Ferse des einen und Zehen des anderen Fußes; jedoch nicht im Tandemstand), bekommt aber nach ca. 20 Sekunden Probleme, sein Gleichgewicht zu halten. Bei einer weiteren Durchführung steht er 30 Sekunden stabil, wobei er aber den einen Fuß nur „auf halbe Höhe“ des anderen stellt. In diesem Falle wäre das Item-Nr.13 mit 2 zu bewerten.

Bei den meisten Items wird der Proband gebeten, eine vorgegebene Position über einen bestimmten Zeitraum zu halten. Zunehmend mehr Punkte sind abzuziehen, wenn die zeitlichen oder räumlichen Anforderungen nicht eingehalten werden können, wenn die Leistungen des Probanden Supervision erforderlich macht, oder wenn der Proband nach externer Unterstützung greift oder Hilfe vom Tester erfährt. Die Probanden sollten verstehen, dass sie Ihre Balance halten müssen, während sie versuchen die Aufgaben durchzuführen. Die Probanden können selbst entscheiden, mit welchem Fuß sie die Aufgabe durchführen bzw. wie weit sie reichen/ langen. Eine falsche Selbsteinschätzung wird die Leistung und damit die Punktvergabe nachteilig beeinflussen.

Erforderliches Material für die Durchführung sind eine Stoppuhr oder eine Uhr mit Sekundenzeiger, ein Lineal oder vergleichbares Maß, an dem 5, 12,5 und 25 cm abzulesen sind. Die verwendeten Stühle sollten eine für den Patienten angemessene Sitzhöhe haben. Entweder eine Stufe (mit durchschnittlicher Höhe) oder eine Fußbank kann für Item 12 verwendet werden.

1 Vom Sitzen zum Stehen

Instruktionen: Bitte stehen Sie auf. Versuchen Sie, Ihre Hände nicht zur Unterstützung zu benutzen.

- 4 Kann aufstehen ohne die Hände einzusetzen und sich selbstständig stabilisieren.
- 3 Kann selbstständig mit Einsatz der Hände aufstehen.
- 2 Kann nach einigen Versuchen mit Einsatz der Hände aufstehen.
- 1 Braucht minimale Hilfe zum Aufstehen oder zum Stabilisieren.
- 0 Braucht mäßige bis maximale Hilfe um aufzustehen.

2 Stehen ohne Unterstützung

Instruktionen: Bitte stehen Sie zwei Minuten ohne sich festzuhalten.

- 4 Kann zwei Minuten sicher stehen.
- 3 Kann zwei Minuten unter Supervision stehen.
- 2 Kann 30 Sekunden ohne Unterstützung stehen.
- 1 Braucht einige Versuche, um 30 Sekunden ohne Unterstützung zu stehen.
- 0 Kann nicht ohne Unterstützung 30 Sekunden stehen.

Falls der Proband zwei Minuten stehen kann, geben Sie die volle Punktzahl für Item 3 („Sitzen ohne Unterstützung“) und fahren sie mit Item 4 fort.

3 Sitzen ohne Rückenlehne, aber mit beiden Füßen auf dem Boden oder auf einer Fußbank

Instruktionen: Bitte Sitzen Sie zwei Minuten mit verschränkten Armen.

(Wichtig ist, dass eine Armhaltung eingenommen wird, bei der die Arme nach Möglichkeit über Kreuz liegen, so dass sie nicht für Gleichgewichtsreaktionen genutzt werden können.)

- 4 Kann zwei Minuten sicher sitzen.
- 3 Kann zwei Minuten unter Supervision sitzen.
- 2 Kann 30 Sekunden sitzen.
- 1 Kann zehn Sekunden sitzen.
- 0 Kann nicht ohne Unterstützung zehn Sekunden sitzen.

4 Vom Stehen zum Sitzen

Instruktionen: Bitte setzen Sie sich hin.

- 4 Setzt sich sicher mit minimalem Einsatz der Hände hin.
- 3 Kontrolliert das Hinsetzen mit den Händen.
- 2 Berührt mit der Rückseite der Beine den Stuhl, um das Hinsetzen zu kontrollieren.
- 1 Setzt sich selbstständig, aber unkontrolliert hin.
- 0 Braucht Hilfe um sich hinzusetzen.

5 Transfer

Instruktionen: Stühle werden so hingestellt, dass der Transfer von Sitz zu Sitz durch eine Drehung („tiefer Transfer“) erreicht werden kann. Bitten Sie den Probanden, sich in eine Richtung auf einen Stuhl mit Armlehne und in die andere Richtung auf einen Stuhl ohne Armlehne umzusetzen. Sie können zwei Stühle (einer mit, einer ohne Armlehne) oder ein Bett/Bank und einen Stuhl benutzen.

- 4 Kann den Transfer sicher mit minimalem Einsatz der Hände ausführen.
- 3 Kann den Transfer sicher ausführen, muss aber Hände einsetzen.
- 2 Kann den Transfer mit verbaler Anweisung und/ oder unter Supervision ausführen.
- 1 Braucht eine Person zur Hilfestellung.
- 0 Braucht zwei Personen zur Hilfestellung oder Supervision um sicher zu sein.

6 Stehen mit geschlossenen Augen ohne Unterstützung

Instruktionen: Bitte schließen Sie Ihre Augen und stehen Sie zehn Sekunden lang still.

- 4 Kann zehn Sekunden sicher stehen.
- 3 Kann zehn Sekunden unter Supervision stehen.
- 2 Kann drei Sekunden stehen.
- 1 Kann nicht die Augen drei Sekunden geschlossen halten, steht aber stabil.
- 0 Braucht Hilfe um nicht zu fallen.

D. SKALEN UND SCORES

7 Stehen ohne Unterstützung mit geschlossenen Füßen

Instruktionen: Stellen Sie die Füße dicht nebeneinander und stehen Sie ohne sich festszuhalten.

- 4 Kann selbstständig Füße nebeneinander stellen und eine Minute sicher stehen.
- 3 Kann selbstständig Füße nebeneinander stellen und unter Supervision eine Minute stehen.
- 2 Kann selbstständig Füße nebeneinander stellen und die Position 30 Sekunden halten.
- 1 Braucht Hilfe um die Position einzunehmen, kann aber 15 Sekunden mit geschlossenen Füßen stehen.
- 0 Braucht Hilfe um die Position einzunehmen, kann diese nicht für 15 Sekunden halten.

8 Im Stehen mit ausgestrecktem Arm nach vorne langen/reichen

Instruktionen: Heben Sie bitte beide Arme in die Waagrechte. Wenn das nicht geht, strecken Sie nur einen Arm aus. Strecken Sie Ihre Finger aus und langen/reichen Sie soweit Sie können nach vorne. (Der Tester/die Testerin hält ein Lineal an den Fingerspitzen, wenn der Arm im 90° Winkel angehoben ist. Die Finger sollten das Lineal beim vorwärts langen nicht berühren. Gemessen wird die Distanz, die die Finger zurückgelegt haben, wenn der Proband in der am weitesten vorgelehnten Position ist. Bitten Sie den Probanden, möglichst mit beiden Armen nach vorne zu langen, um eine Rumpfrotation zu vermeiden.)

- 4 Kann sicher mehr als 25 Zentimeter nach vorne langen/reichen.
- 3 Kann sicher mehr als 12,5 Zentimeter nach vorne langen/reichen.
- 2 Kann sicher mehr als fünf Zentimeter nach vorne langen/reichen.
- 1 Reicht nach vorne braucht aber Supervision.
- 0 Verliert das Gleichgewicht beim Versuch/ braucht externe Unterstützung.

9 Aus dem Stand einen Gegenstand vom Boden aufheben

Instruktionen: Heben Sie bitte den Schuh/Hausschuh auf, der vor Ihren Füßen liegt.

- 4 Kann den Schuh sicher und mit Leichtigkeit aufheben.
- 3 Kann den Schuh aufheben, braucht aber Supervision.
- 2 Kann den Schuh nicht aufheben, reicht aber bis auf zwei bis fünf Zentimeter an den Schuh heran und hält selbstständig das Gleichgewicht.
- 1 Kann den Schuh nicht aufheben und braucht beim Versuch Supervision.
- 0 Schon der Versuch scheitert/braucht Hilfe, um das Gleichgewicht nicht zu verlieren bzw. nicht zu fallen.

- 10 Sich im Stehen umdrehen, um nach hinten über die rechte und die linke Schulter zu schauen
Instruktionen: Schauen Sie bitte über Ihre linke Schulter direkt nach hinten. Wiederholen sie dies mit der rechten Seite. Der Tester kann einen Gegenstand direkt hinter dem Probanden zum Anschauen auswählen, um eine bessere Körperdrehung zu unterstützen.
- 4 Schaut hinter sich über beide Seiten bei guter Gewichtsverlagerung.
 - 3 Schaut nur über eine Seite nach hinten, und zeigt weniger Gewichtsverlagerung auf der anderen Seite.
 - 2 Dreht nur zur Seite aber bewahrt das Gleichgewicht.
 - 1 Braucht Supervision beim Umdrehen.
 - 0 Braucht Hilfe um das Gleichgewicht nicht zu verlieren bzw. nicht zu fallen.
- 11 Sich um 360° drehen
Instruktionen: Drehen Sie sich bitte einmal um Ihre eigene Achse komplett im Kreis. Halten Sie an. Dann drehen Sie sich um die eigene Achse in die andere Richtung.
- 4 Kann sich sicher um 360° in vier Sekunden oder weniger drehen.
 - 3 Kann sich nur in einer Richtung sicher um 360° in vier Sekunden oder weniger drehen.
 - 2 Kann sich sicher um 360° drehen, aber langsam.
 - 1 Braucht nahe Supervision oder verbale Hilfestellung.
 - 0 Braucht Hilfe beim Drehen.
- 12 Ohne Unterstützung abwechselnd auf eine Stufe oder Fußbank stellen
Instruktionen: Bitte stellen sie abwechselnd einen Fuß auf die Stufe/ auf die Fußbank. Wiederholen sie dies, bis jeder Fuß viermal auf der Stufe/ Fußbank stand.
- 4 Kann sicher und selbstständig stehen und innerhalb von 20 Sekunden die acht Schrittfolgen/Stufen absolvieren.
 - 3 Kann sicher und selbstständig stehen und in mehr als 20 Sekunden die acht Schrittfolgen/Stufen absolvieren.
 - 2 Kann vier Schrittfolgen/Stufen ohne Hilfe unter Supervision absolvieren.
 - 1 Kann mehr als zwei Stufen/Schrittfolgen mit minimaler Hilfe absolvieren.
 - 0 Braucht Hilfe um nicht zu fallen/schon der Versuch scheitert.
- Hilfe bedeutet z.B. Festhalten an einer Person, Geländer, Stuhllehne, Rollator etc..*

- 13 Stehen ohne Unterstützung mit einem Fuß vor dem anderen (Tandemstand)
Instruktionen: (Demonstrieren Sie dem Probanden diese Aufgabe). Stellen Sie einen Fuß direkt vor den anderen. Wenn Sie das Gefühl haben, dass Sie einen Fuß nicht direkt vor den anderen stellen können, versuchen Sie einen Schritt weit genug nach vorne zu machen, so dass die Ferse des vorderen Fußes vor den Zehen des hinteren Fußes steht. (Um die 3 Punkte zu erreichen, sollte die Länge des Schrittes die Länge des anderen Fußes übertreffen und die Standbreite sollte ungefähr der normalen Spurbreite/Schrittbreite entsprechen.)
- 4 Kann selbstständig die Füße in den Tandemstand bringen und 30 Sekunden halten.
 - 3 Kann selbstständig einen Fuß vor den anderen stellen und diese Position 30 Sekunden halten.
 - 2 Kann selbstständig einen kleinen Schritt nach vorne machen und diese Position 30 Sekunden halten.
 - 1 Braucht Hilfe für den Schritt, kann aber Position 15 Sekunden beibehalten.
 - 0 Verliert Gleichgewicht während des Schritts oder des Stehens.
- 14 Auf einem Bein stehen (Einbeinstand)
Instruktionen: Stehen Sie auf einem Bein, solange Sie können, ohne sich festzuhalten.
- 4 Kann ein Bein selbstständig anheben und die Position länger als 10 Sekunden halten.
 - 3 Kann ein Bein selbstständig anheben und die Position fünf bis zehn Sekunden lang halten.
 - 2 Kann ein Bein selbstständig anheben und die Position drei Sekunden oder länger halten.
 - 1 Versucht ein Bein anzuheben, kann Position nicht drei Sekunden lang beibehalten, bleibt aber selbstständig stehen.
 - 0 schon der Versuch scheitert oder Proband braucht Hilfe, um nicht zu fallen.

D.3. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale

Die PSP Rating Scale wird zur speziellen Beurteilung der progressiven supranukleären Blickparese verwendet (Golbe und Ohman-Strickland 2007). Dabei werden für die Erkrankung häufige Symptomkomplexe des Patienten abgefragt und untersucht. Es können maximal 100 Punkte vergeben werden. Dies spricht für eine sehr schwere Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die englische Originalfassung der Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale verwendet, da bislang keine offizielle deutsche Übersetzung existiert.

Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (Golbe und Ohman-Strickland 2007)

Item name and score definitions	Comments, instructions
<i>I History</i>	
1 Withdrawal	
0 None	• Relative to baseline personality
1 Follows conversation in a group, may respond spontaneously, but rarely if ever initiates exchanges	• Consider lack of conversation due to dementia or bradyphrenia as „withdrawal“
2 Rarely or never follows conversation in a group	
2 Irritability	
0 No increase in irritability	• Relative to baseline personality
1 Increased, but not interfering with family interactions	• Ask if patient shouts or loses temper easily
2 Interfering with family interactions	

3 Dysphagia for solids

- | | |
|--|---|
| 0 Normal; no difficulty with full range of food textures | • Ignore difficulty related to overloading mouth |
| 1 Tough foods must be cut up into small pieces | • If certain foods like bread crusts or leafy vegetables must be avoided, but meats OK, score '2' |
| 2 Requires soft solid diet | |
| 3 Requires pureed or liquid diet | |
| 4 Tube feeding required for some or all feeding | |

4 Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face

- | | |
|---|--|
| 0 Normal | • Rate the worst of the 3 |
| 1 Somewhat slow but no help required | • If difficulty is related to downgaze, score as if it were purely motor |
| 2 Extremely slow; or occasional help needed | |
| 3 Considerable help needed but can do some things alone | |
| 4 Requires total assistance | |

5 Falls

- | | |
|---|--|
| 0 None in the past year | • Average frequency if patient attempted to walk unaided |
| 1 < 1 per month; gait may otherwise be normal | • Assume no access to walking aids |
| 2 1 - 4 per month | • Ignore near-falls |
| 3 5 - 30 per month | |
| 4 > 30 per month (or chair-bound) | |

6 Urinary incontinence

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 0 None or a few drops less than daily 1 A few drops staining clothes daily 2 Large amounts, but only when asleep; no pad required during day 3 Occasional large amounts in daytime; pad required 4 Consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep | <ul style="list-style-type: none"> • If daytime pad used as precaution but no recent wetting, score '3' |
|--|--|

7 Sleep difficulty

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 0 Neither 1° nor 2° insomnia 1 Either 1° or 2° insomnia; averages \geq 5h sleep nightly 2 Both 1° and 2° insomnia; averages \geq 5h sleep nightly 3 Either 1° or 2° insomnia; averages $<$ 5h sleep nightly 4 Both 1° and 2° insomnia; averages $<$ 5h sleep nightly | <ul style="list-style-type: none"> • 1° insomnia is difficulty falling asleep • 2° is difficulty remaining asleep • Ignore trips to bathroom after which pt. returns to sleep easily |
|--|---|

II *Mentation*

Items 8 - 11 use this scale:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1 Clearly absent 2 Equivocal or minimal 3 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL) 4 Interferes mildly with ADL 5 Interferes markedly with ADL | <ul style="list-style-type: none"> • Estimate the degree to which each deficit would interfere with performance of daily cognitive tasks |
|---|---|

D. SKALEN UND SCORES

- | | |
|---|---|
| 8 Disorientation | <ul style="list-style-type: none">• Use MMSE items 1 - 10 or history to estimate interference in ADLs |
| 9 Bradyphrenia | <ul style="list-style-type: none">• If delayed responses prompt the caregiver to answer for the patient or limit your ability to interview patient, rate at least a '3' |
| 10 Emotional incontinence | <ul style="list-style-type: none">• If there is a history of inappropriate laughing or crying but none at the time of the examination, rate a '1' or '2', depending on its frequency |
| 11 Grasping/ imitative/ utilizing behaviour | <ul style="list-style-type: none">• If none is displayed spontaneously (e.g. grabbing your coat or arm, or the wheelchair arm), ask patient to rest hands on thighs, palms up. Hold your hands 5 - 10 cm above his and say nothing.• If he grabs them, rate a 3• If he only imitates your actions during the exam, rate a 2 |

III *Bulbar*

12 Dysarthria

- | | |
|--|---|
| 0 None | <ul style="list-style-type: none">• Ignore palilalia and dysphonia |
| 1 Minimal; all or nearly all words easily comprehensible | <ul style="list-style-type: none">• „Comprehensible“ means to examiner, not caregiver |
| 2 Definite, moderate; most words comprehensible | <ul style="list-style-type: none">• If generally silent but can be coaxed to speak a few words, rate a '4' no matter how clear those words may be |
| 3 Severe; may be fluent but most words incomprehensible | |
| 4 Mute; or a few poorly comprehensible words | |

13 Dysphagia

- | | |
|---|--|
| <p>0 None</p> <p>1 Single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, but no choking/coughing</p> <p>2 Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration</p> <p>3 Frequently coughs to clear fluid; may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions</p> <p>4 Requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Give 30 - 50 cc of water in a cup, if safe • Do not give water if secretions are audible with breathing, if there is a history of frequent aspiration or if caregiver is apprehensive • 1 cough rates '2', multiple coughs '3' |
|---|--|

IV *Ocular motor*

Items 14 - 16 use this scale:

- | | |
|---|---|
| <p>1 Saccades not slow or hypometric; 86 - 100% of normal excursion</p> <p>2 Saccades slow or hypometric; 86 - 100% of normal excursion</p> <p>3 51 - 85% of normal excursion</p> <p>4 16 - 50% of normal excursion</p> <p>5 15% of normal excursion or worse</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Use a stationary target and a verbal command • If improves with repetition, use the initial (i.e. worst) result • May hold lids to observe downward saccades • Normal range of gaze is 50° in each direction • Ignore square-wave jerks |
|---|---|

14 Voluntary upward command movement

15 Voluntary downward command movement

16 Voluntary left and right command movement

17 Eyelid dysfunction

- | | |
|--|--|
| 0 None | • Recruitment of frontalis muscle rates at least '2'. |
| 1 Blink rate decreased ($<15/\text{min}$) but no other abnormality | • Isolated difficulty closing lids on command rates at least '2' |
| 2 Mild inhibition of opening or closing or mild blepharospasm; no visual disability | |
| 3 Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm causing partial visual disability | |
| 4 Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure | |

V *Limb motor*

18 Limb rigidity

- | | |
|--|---|
| 0 Absent | • Rate the worst of the four limbs |
| 1 Slight or detectable only on activation | • Count flexion contracture in advanced pts as dystonia, not rigidity |
| 2 Definitely abnormal, but full range of motion possible | |
| 3 Only partial range of motion possible | |
| 4 Little or no passive motion possible | |

19 Limb dystonia

- | | |
|---|--|
| 0 Absent | • Rate the worst of the four limbs |
| 1 Subtle or present only when activated by other movement | • When subtle, may be evident only with activating tasks such as sustention task or tapping by other limbs |
| 2 Obvious but not continuous | |
| 3 Continuous but not disabling | |
| 4 Continuous and disabling | |

20 Finger tapping

- | | |
|---|--|
| <p>0 0 Normal (>14 taps/5 s with maximal amplitude)</p> <p>1 Impaired (6 - 14 taps/5 s or moderate loss of amplitude)</p> <p>2 Barely able to perform (0 - 5 taps/5 s or severe loss of amplitude)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • If asymmetric, rate worse side |
|---|--|

21 Toe tapping

- | | |
|--|--|
| <p>0 Absent</p> <p>1 Subtle or present only when activated by other movement</p> <p>2 Obvious but not continuous</p> <p>3 Continuous but not disabling</p> <p>4 Continuous and disabling</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Rate the worst of the four limbs • When subtle, may be evident only with activating tasks such as sustention task or tapping by other limbs |
|--|--|

22 Apraxia of hand movement

- | | |
|--|--|
| <p>0 Absent</p> <p>1 Present, not impairing most functions</p> <p>2 Impairing most functions</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Test for ideomotor apraxia • Two tasks with each hand (e.g. salute, throw ball, hitchhike, V-for-victory) |
|--|--|

23 Tremor in any part

- | | |
|--|---|
| <p>0 Absent</p> <p>1 Present, not impairing most functions</p> <p>2 Impairing most functions</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Upper extremities extended • Finger-to-nose with each hand |
|--|---|

VI *Gait and midline*

24 Neck rigidity or dystonia

- | | |
|--|---|
| 0 Absent | • Rate the resistance to passive antero-posterior rotation |
| 1 Slight or detectable only when activated by other movement | • Ignore spontaneous posture (kyphosis, dystonic rotation, retrocollis) |
| 2 Definitely abnormal, but full range of motion possible | |
| 3 Only partial range of motion possible | |
| 4 Little or no passive motion possible | |

25 Arising from chair

- | | |
|--|---|
| 0 Normal | • If patient must use hands, do not allow hands to contact arms of the chair |
| 1 Slow but arises on first attempt | |
| 2 Requires more than one attempt, but arises without using hands | • If cane needed, to arise, rate '4' |
| 3 Requires use of hands | • If patient can arise unassisted but falls forward („rocket sign“), rate '4' |
| 4 Unable to arise without assistance | |

26 Gait

- | | |
|--|--|
| 0 Normal | |
| 1 Slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns | • If patient staggers across room, using wall or furniture when possible, rate '3' |
| 2 Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially on turns | |
| 3 Must use assistance all or almost all the time | |
| 4 Unable to walk, even with walker; may be able to transfer | |

27 Postural stability

- | | |
|--|---|
| 0 Normal (shifts neither foot or one foot) | • If pt. can remain standing unassisted, pull backward by shoulders and be ready to catch him/her |
| 1 Must shift each foot at least once but recovers unaided | |
| 2 Shifts feet and must be caught by examiner | • Pull should be hard enough to make normal adult take one step back to retain balance |
| 3 Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still | |
| 4 Tends to fall without a pull; requires assistance to stand still | |

28 Sitting down

- | | |
|--|---|
| 0 Normal | • May use hands to touch seat of chair, but not arms or back of chair |
| 1 Slightly stiff or awkward | |
| 2 Easily positions self before chair, but descent into chair is uncontrolled | |
| 3 Has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled | |
| 4 Unable to test because of severe postural instability | |

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderes Dankeschön geht dabei an:

Prof. Dr. Kai Bötzel für die Überlassung des Themas, die umfassende Betreuung und die vielen konstruktiven Anregungen.

PD Dr. Christoph Maurer (Neurozentrum Freiburg i. Breisgau) für die tatkräftige Unterstützung bei der Datenauswertung und für die Erklärungen zur computergestützten Standsimulation.

Dr. Annika Plate und Dr. Stefan Kammermeier für die Unterstützung bei der Durchführung der Standuntersuchungen und während der Fertigstellung der Arbeit.

Alle Probanden für die Teilnahme an der Standuntersuchung, die somit das Entstehen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Mein persönlicher Dank gilt vor allem meinen Eltern Soraya und Franz Babel, die mich während meines Studiums und der Promotion immer tatkräftig und geduldig unterstützt haben.

Ebenso möchte ich meinem Ehemann Dr. Peter Maierbeck sehr herzlich danken, der nie den Glauben an mich verloren hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Modellierung der Gleichgewichtsreflexe bei Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 1. August 2019

Kathrin Maierbeck